

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 549 065**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **83 11707**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 498/14; A 61 K 31/344.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 13 juillet 1983.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP1 « Brevets » n° 3 du 18 janvier 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE, société ano-
nyme. — FR.

(72) Inventeur(s) : Jean-Pierre Corbet, Claude Cotrel, Daniel
Farge et Jean-Marc Paris.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches.

(54) Nouveaux dérivés de synergistines, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

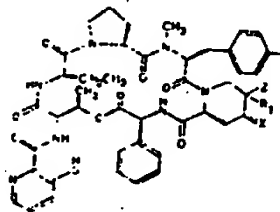
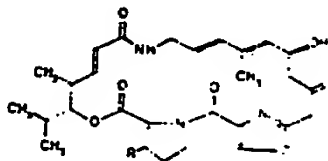
(57) Nouveaux dérivés de formule I dans laquelle R repré-
sente :

— soit alcoylthio substitué par I alcoylamino ou dialcoyl-
amino dont les parties alcoyle peuvent former un cycle pyrrolidi-
nyle-1, pipéridino, azétidinyle-1, azépine-1, morpholino, thio-
morpholino ou pipérazinyle-1 (éventuellement substitué par al-
coyle) ou II pyrrolidinyle-2 ou 3 pipéridyle-2, 3 ou 4, azétidi-
nyle-2 ou 3 ou azépine-2, 3 ou 4;

— soit un radical Het-S— dans lequel Het = pyrrolidinyle-
3 pipéridyle-3 ou 4, azétidinyle-3 ou azépine-3 ou 4;

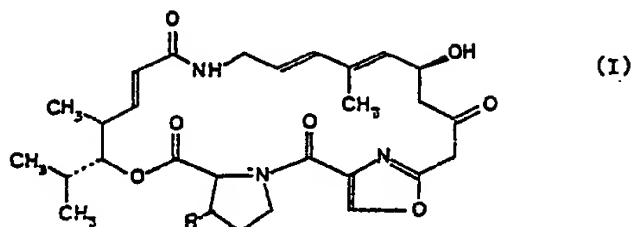
— soit dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent for-
mer un cycle pyrrolidinyle-1, pipéridino, azétidinyle-1, azépine-
1, morpholino, thiomorpholino ou pipérazinyle-1 (éventuelle-
ment substitué par alcoyle), tous les alcoyles ayant 1 à 4 C en
chaîne droite ou ramifiée.

Les produits de formule I sont utiles comme antimicrobiens
lorsqu'associés avec des produits de formule V.



FR 2 549 065 - A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pristinamycine II_B de formule générale :



leurs sels, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), R représente

- soit un radical alcoylthio substitué :

- i) par un radical alcoylamino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent éventuellement former ensemble avec l'atome d'azote auquel elles sont liées un hétérocycle saturé choisi parmi pyrrolidinyle-1, pipéridino, azétidinyle-1, azépinyle-1, morpholino, thiomorpholino et pipérazinyle-1 (éventuellement substitué par un radical alcoyle), ou bien

- ii) par un radical pyrrolidinyle-2 ou 3, pipéridyle-2, 3 ou 4, azétidinyle-2 ou 3 ou azépinyle-2, 3 ou 4,

- soit un radical de formule générale :

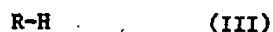


dans laquelle Het représente un radical pyrrolidinyle-3, pipéridyle-3 ou 4, azétidinyle-3 ou azépinyle-3 ou 4,

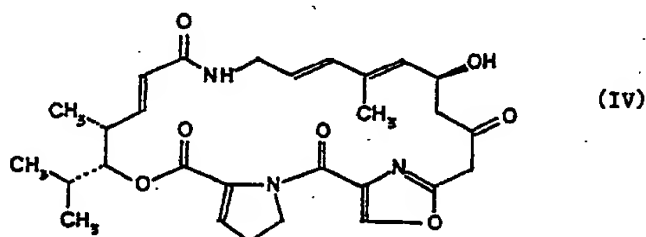
- soit un radical dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent éventuellement former ensemble avec l'atome d'azote auquel elles sont liées un hétérocycle saturé choisi parmi pyrrolidinyle-1, pipéridino, azétidinyle-1, azépinyle-1, morpholino, thiomorpholino et pipérazinyle-1 (éventuellement substitué par un radical alcoyle),
étant entendu que les radicaux alcoyle et portions alcoyle cités

ci-dessus ou qui seront cités par la suite contiennent 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Selon la présente invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un produit de
5 formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment sur le produit de formule :



10 c'est-à-dire la pristinamycine II_A.

La réaction s'effectue généralement sans solvant ou dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol ou l'éthanol ou un solvant chloré comme le chlorure de méthylène ou le dichloro-1,2 éthane à une température voisine de 20°C.

15 Lorsque R représente un radical de formule générale (II) tel que défini précédemment, la réaction est avantageusement effectuée en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

Il est entendu pour l'homme du métier que, lorsque R
20 représente un radical qui contient une fonction amine secondaire, cette dernière fonction devra être préalablement protégée avant de faire réagir le produit de formule générale (III) sur le produit de formule (IV). On peut utiliser à cet effet tout moyen habituel permettant de bloquer une fonction amine secondaire sous forme d'un
25 radical labile qui pourra être éliminé après réaction du produit de

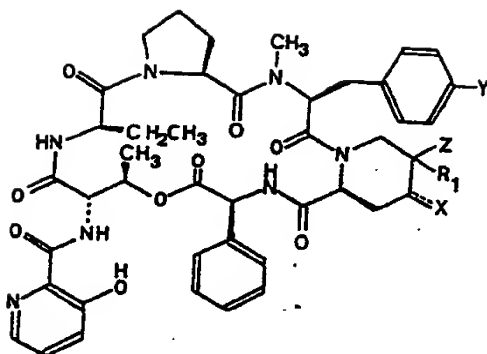
formule générale (III) sur le produit de formule (IV). Il est particulièrement avantageux d'utiliser comme radical bloquant le radical trifluoroacétyle. Celui-ci pourra ensuite être éliminé à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate alcalin tel que le bicarbonate de sodium ou de potassium.

Les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple cristallisation, chromatographie ou extractions successives en milieu acide et basique. Pour l'homme du métier connaissant la sensibilité aux alcalis de la pristinamycine et des produits apparentés, on entend par "milieu basique" un milieu juste suffisamment alcalin pour libérer la substance-mère de son sel d'addition avec un acide, c'est-à-dire un milieu dont le pH n'excède pas 7,5 à 8.

Il est bien connu que les synergistines obtenues par fermentation constituent des produits très recherchés par les médecins pour le traitement de beaucoup d'affections dues à des bactéries Gram-positives (du genre Staphylocoques, Streptocoques, pneumocoques, entérocoques) et Gram-négatives (du genre Haemophilus, gonocoques, méningocoques). Toutefois ces produits présentent l'inconvénient d'être insolubles en milieu aqueux et ne peuvent donc être administrés que par voie orale, généralement sous forme de gellules, de dragées ou de comprimés. Compte tenu de cette insolubilité, il est impossible d'utiliser les synergistines connues jusqu'ici lorsque le malade n'est pas en l'état de déglutir ; c'est notamment le cas en pédiatrie et en réanimation, alors que le spectre d'activité de ces produits en ferait une indication précieuse dans un grand nombre de circonstances, par exemple dans les cas de septicémies comateuses.

Les nouveaux produits selon l'invention présentent l'avantage considérable de pouvoir être solubilisés dans l'eau, généralement à l'état de sels, aux doses thérapeutiques utilisables et d'exalter par un phénomène de synergie l'action antibactérienne de nouveaux dérivés de synergistines solubles de formule générale :

4



(V)

dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino et

- 1) ou bien ----- représente une liaison simple, Z et R_1 représentent
 5 un atome d'hydrogène et X représente un radical de formule générale :



(VI)

dans laquelle :

- soit R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 représente un radical hydroxy ou alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyl, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino, ou bien
 10 R_3 représente un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être éventuellement substitués par un radical alcoyle,
- 15 - soit R_2 représente un radical formyle ou alcoyl-carbonyl et R_3 représente un radical alcoyle substitué par un radical carboxy, alcoylamino ou dialcoylamino, ou R_3 représente un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être substitués par
 20 un radical alcoyle,
- soit R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyl, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino,

- soit R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine et pipérazine éventuellement substitué par un radical alcoyle

5 2) ou bien ----- représente une double liaison, X représente un atome d'oxygène et Z représente un radical de formule générale :



défini de la manière suivante :

a) soit R_1 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_4 représente un radical pyrrolidinyl-3 thio ou pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical alcoyle) ou bien R_4 représente un radical alcoylthio substitué par un ou deux radicaux hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino ou par un ou deux cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcoyle), morpholino, 15 thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyl-2, 3 ou 4 et pyrrolidinyle-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle),

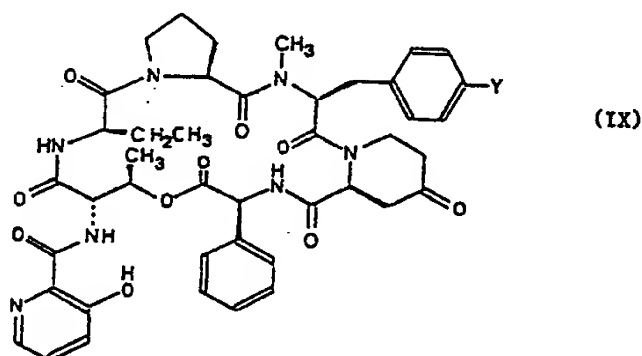
b) soit R_1 et R_5 forment ensemble une liaison de valence et R_4 représente un radical pyrrolidinyl-3 amino, pipéridyl-3 ou 4 amino, pyrrolidinyl-3 oxy, pipéridyl-3 ou 4 oxy, pyrrolidinyl-3 thio, pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote du cycle par un radical alcoyle), ou bien R_4 représente un radical alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio 20 substitués par un ou deux radicaux hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, trialcoylammonio ou imidazolyle-4 ou 5 ou par un ou deux cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcoyle), morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyl-2 , 3 ou 4 et pyrrolidinyle-2 ou 3 25 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur

l'atome d'azote par un radical alcoyle), étant entendu que les radicaux alcoyle et portions alcoyle se rapportant aux symboles de la formule générale (V) contiennent 1 à 5 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée.

- 5 Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment en 1) à l'exception de ceux pour lesquels R_2 représente un radical formyle ou alcoylcarbonyle, peuvent être préparés par action d'une amine de formule générale :



- 10 dans laquelle R_2 et R_3 sont définis comme précédemment à l'exception de représenter un radical formyle ou alcoylcarbonyle sur une synergistine de formule générale :



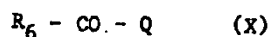
- dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène (virginiamycine S)
15 ou le radical diméthylamino (pristinamycine I_A).

On opère généralement avec un excès d'amine de formule générale (VIII) en présence d'un cyanoborohydrure alcalin comme le cyanoborohydrure de sodium, dans un solvant organique tel qu'un alcool dans lequel on a dissout de l'acide chlorhydrique gazeux
20 (méthanol chlorhydrique ou éthanol chlorhydrique), à une température

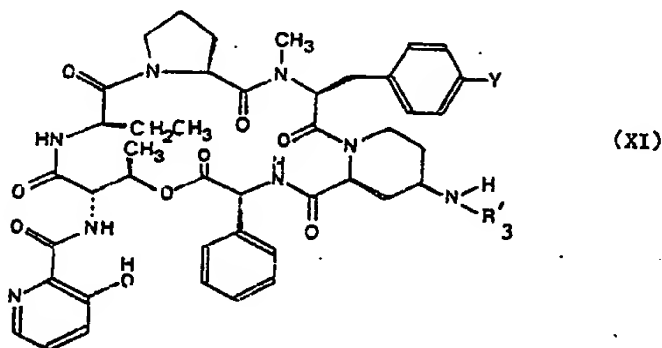
comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

La réaction peut être avantageusement effectuée en présence d'un agent de dessiccation tel que des tamis moléculaires.

- 5 Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment ^{en 1)} dans laquelle R_2 représente un radical formyle ou alcoylcarbonyle et R_3 représente un radical alcoyle substitué par un radical carboxy, alcoylamino ou dialcoylamino, ou représente un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, 10 pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle, et Y est défini comme précédemment, peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



- 15 dans laquelle R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et Q représente un atome d'halogène ou un radical alcoylcarbonyloxy, sur un produit de formule générale :



- 20 dans laquelle Y est défini comme précédemment et R'_3 a la définition de R_3 correspondante donnée ci-dessus.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel que la pyridine, dans un solvant chloré (chlorure de méthylène) ou un éther (tétrahydrofurane) en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique comme la triéthylamine ou une

base minérale telle qu'un carbonate ou un bicarbonate alcalin comme le bicarbonate de sodium, en opérant à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

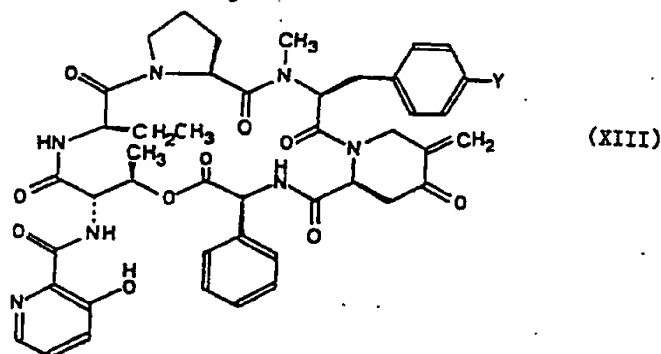
Il est entendu pour l'homme du métier que, lorsque R'_3 représente un radical contenant une fonction amine secondaire, ladite fonction doit être protégée avant de faire réagir le produit de formule générale (X) sur le produit de formule générale (XI). On utilise à cet effet tout moyen de blocage habituel employé pour protéger une fonction amine et pouvant être éliminé par la suite, sans toucher au reste de la molécule. Il est particulièrement avantageux d'utiliser comme radical bloquant le radical trifluor-acétyl ; celui-ci peut ensuite être éliminé à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate alcalin tel que le bicarbonate de sodium ou de potassium.

Il est également entendu pour l'homme du métier que, lorsque dans la formule générale (VIII) R_2 et/ou R_3 représentent un radical contenant une fonction amine secondaire, cette dernière doit être préalablement protégée avant de faire réagir le produit de formule générale (VIII) sur le produit de formule générale (IX). Le blocage et le déblocage s'effectuent comme précédemment.

Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment en 2) dans laquelle Y est défini comme précédemment et les autres symboles sont définis comme précédemment en 2)a) peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



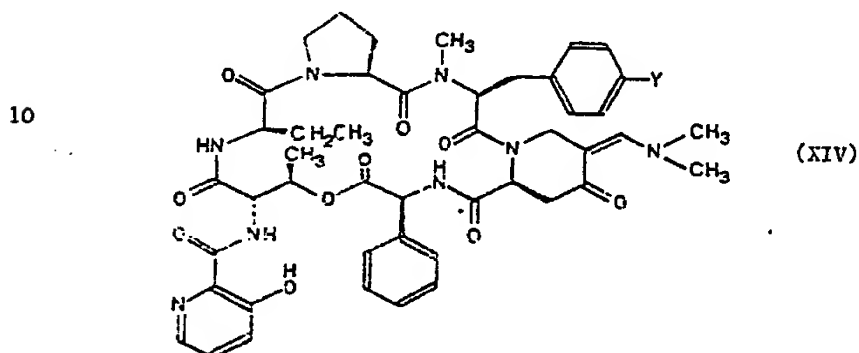
dans laquelle R'_4 a la définition de R_4 donnée précédemment en 2)a) sur un produit de formule générale :



dans laquelle Y est défini comme précédemment.

On opère généralement dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol ou un solvant chloré comme le chloroforme ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 5 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

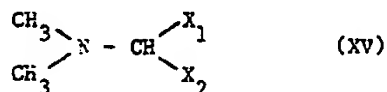
Les produits de formule générale (XIII) peuvent être préparés par action d'un cyanoborohydrure alcalin tel que le cyanoborohydrure de sodium sur un produit de formule générale :



dans laquelle Y est défini comme précédemment.

On opère généralement dans un solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, en présence d'un acide tel que l'acide trifluoroacétique, à une température comprise entre 0°C 15 et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule générale (XIV) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule :



20 dans laquelle ou bien X_1 représente un radical alcoyloxy et X_2 représente un radical alcoyloxy ou diméthylamino, ou bien X_1 et X_2 représentent tous les deux un radical diméthylemino, sur un produit de formule générale (IX).

Dans la pratique, il est avantageux de faire réagir sur le produit de formule générale (IX) le tert-butoxy bis(diméthylamino) méthane en opérant dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré comme le dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment dans laquelle Y est défini comme précédemment et les autres symboles sont définis comme précédemment en 2)b) à l'exception pour R_4 de représenter un radical pyrrolidinyl-3 oxy, pipéridyl-3 ou 4 oxy ou alcoyloxy [éventuellement substitués comme défini en 2)b)], peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



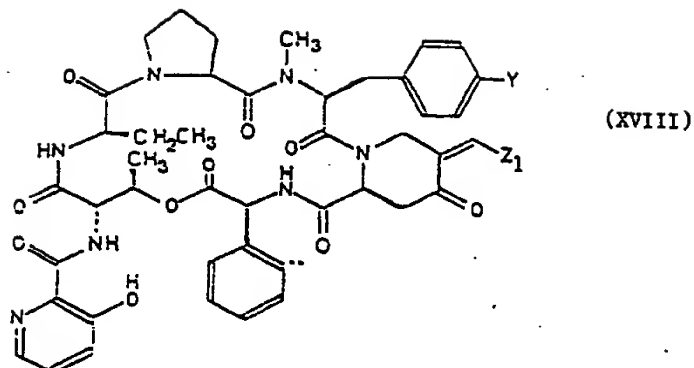
dans laquelle R''_4 a la définition de R_4 donnée précédemment en 2)b) à l'exception de représenter un radical pyrrolidinyl-3 oxy, pipéridyl-3 ou 4 oxy ou alcoyloxy [éventuellement substitué comme défini en 2)b)], sur un produit de formule générale (XIV) dans laquelle Y est défini comme précédemment.

On opère généralement dans un solvant organique tel que l'acide acétique ou un éther comme le tétrahydrofurane ou un alcool comme l'éthanol, à une température comprise entre 0 et 25°C, de préférence à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment dans laquelle Y est défini comme précédemment et les autres symboles sont définis comme précédemment en 2)b) peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



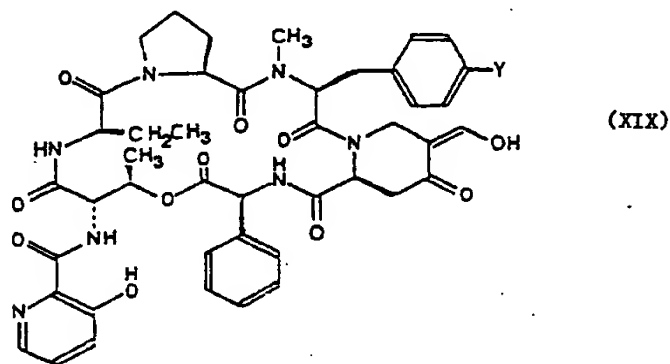
dans laquelle R'''_4 est défini comme R_4 en 2)b), sur un produit de formule générale :



dans laquelle Y est défini comme précédemment et Z_1 représente un radical tosyloxy, acétyloxy, triméthylsilyloxy ou dialcoyloxy-phosphoryloxy dont les parties alcoyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien Z_1 représente un atome de chlore.

On opère généralement dans un solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne ou un alcool comme l'éthanol à une température voisine de 20°C en présence d'une base telle qu'un alcoolate alcalin comme l'éthylate de sodium ou le tert-butylate de potassium.

Les produits de formule générale (XVIII) peuvent être préparés par hydrolyse acide d'un produit de formule générale (XIV) pour obtenir un produit de formule générale :



suiwie :

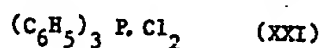
a) ou bien de l'action d'un produit de formule générale :



dans laquelle Z'_1 a la définition donnée précédemment pour Z_1 à

5 l'exception de représenter un atome de chlore

B) ou bien de l'action d'un produit de formule :



pour obtenir un produit de formule générale dans laquelle Z_1 représente un atome de chlore.

10 L'hydrolyse du produit de formule générale (XIV) en produit de formule générale (XVIII) s'effectue au moyen d'une solution aqueuse d'un acide minéral tel qu'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique en opérant à une température voisine de 20°C.

La réaction du produit de formule générale (XX) sur le
15 produit de formule générale (XIX) s'effectue généralement dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique comme la triéthylamine ou une base minérale comme un carbonate ou un bicarbonate alcalin, par exemple le bicarbonate de sodium ou de potassium. On opère
20 généralement à une température comprise entre -20 et +20°C.

La réaction du produit de formule générale (XXI) sur le produit de formule générale (XIX) s'effectue généralement dans un solvant chloré tel que le chlorure de méthylène à une température comprise entre -20 et +20°C.

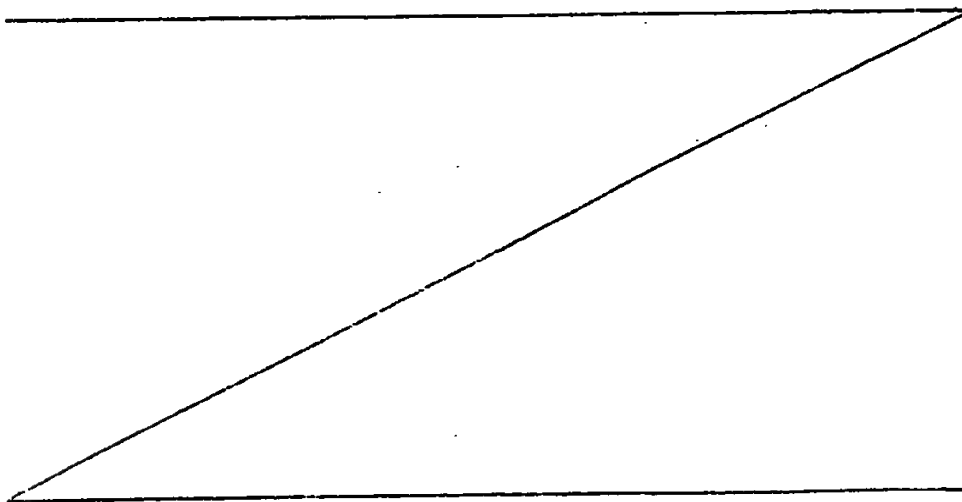
25 Il est entendu pour l'homme du métier que, lorsque les radicaux R'_4 , R''_4 et R'''_4 dans les produits de formules générales (XII), (XVI) et (XVII) contiennent une fonction amine secondaire, celle-ci doit être protégée avant de faire réagir les produits correspondants respectivement avec les produits de formules générales (XIII), (XIV) et
30 (XVIII). Le radical protecteur est éliminé après réaction. On utilise à cet effet tout moyen de blocage habituel employé pour protéger une

fonction amine secondaire qui ne touche pas au reste de la molécule et qui s'élimine facilement. Il est particulièrement avantageux d'utiliser comme radical protecteur le radical trifluoroacétyle ; celui-ci peut ensuite être éliminé à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate alcalin tel que le bicarbonate de sodium ou de potassium.

Les nouveaux produits de formule générale (V) peuvent être purifiés comme il a été dit précédemment pour les produits de formule générale (I).

10 Au laboratoire, les produits de formule générale (I) synergisent l'action anti-microbienne des produits de formule générale (V) à des doses comprises entre 5 et 200 mg/kg chez la souris par voie sous-cutanée, notamment dans la septicémie provoquée par *Staphylococcus aureus* Smith lorsqu'ils sont mélangés aux produits
15 de formule générale (V) dans des proportions variant entre 10-90 % et 90-10 %.

De plus, les produits de formule générale (I) présentent une faible toxicité. Leur toxicité aiguë, exprimée par la DL_{50} , est généralement comprise entre 300 et 900 mg/kg par voie
20 sous-cutanée chez la souris.



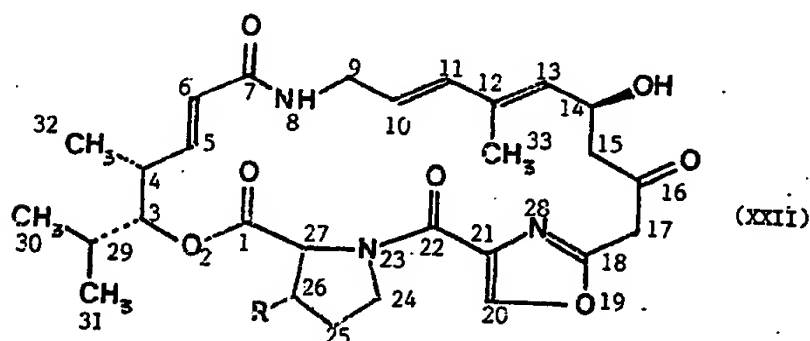
Pour l'emploi thérapeutique, il peut être fait usage des nouveaux produits selon l'invention tels quels c'est-à-dire à l'état de base en association avec des synergistines déjà connues, mais comme le principal avantage des produits selon l'invention est leur solubilisation possible dans l'eau, il est particulièrement avantageux de les utiliser sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, en association avec les synergistines nouvelles de formule générale (V) elles-mêmes solubilisées soit à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables soit, le cas échéant, à l'état de base lorsque la solubilité est suffisante pour que la solution obtenue contienne une quantité de produit au moins égale à la dose thérapeutiquement active.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables, aussi bien pour les produits de formule générale (I) que pour les produits de formule générale (V), on peut citer les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrates, iodhydrates, sulfates, nitrates, phosphates ou organiques tels que acétates, propionates, succinates, maléates, fumarates, méthanesulfonates, iséthionates ou des dérivés de substitution de ces composés. Comme sels pharmaceutiquement acceptables, on peut encore citer, le cas échéant, les sels avec les métaux alcalins tels que les sels de sodium, de potassium, de lithium, avec les métaux alcalino-terreux tels que les sels de calcium ou de magnésium, et les sels d'addition avec les bases organiques tels que les sels d'éthanolamine ou de lysine.

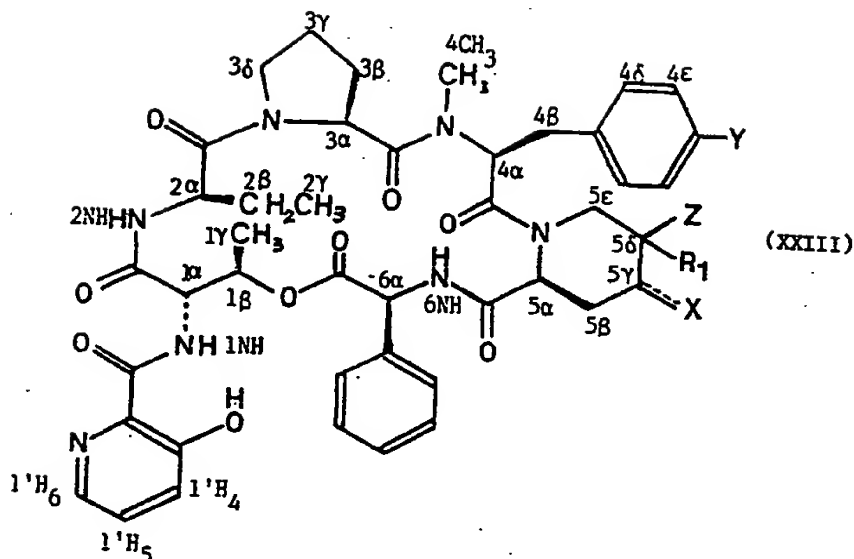
Comme sels pharmaceutiquement acceptables pour les produits de formule générale (V) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (VII) dans laquelle R_4 représente un radical trialkoylammonio, on peut citer les sels d'ammonium quaternaire correspondant aux anions énumérés ci-dessus.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique. Les spectres de RMN des produits illustrés dans ces exemples présentent

des caractéristiques générales qui sont communes à tous les produits et des caractéristiques particulières qui sont propres à chacun des produits en fonction du substituant R. Dans l'exemple 1, il est donné l'attribution de tous les protons de la molécule ; dans les 5 exemples suivants ne sont mentionnées que les caractéristiques particulières dues aux radicaux variables. Tous les protons sont désignés selon la numérotation indiquée dans la formule suivante :



Dans les exemples de référence concernant la préparation des produits de formule générale (V), les spectres de RMN présentent également des caractéristiques générales communes à tous les produits et d'autres qui sont spécifiques en fonction de la nature des substituants X, Y, Z et R₁. Dans les exemples de référence 1 et 16, il est donné l'attribution de tous les protons de la molécule ; dans les autres exemples de référence ne sont mentionnées que les caractéristiques particulières dues aux radicaux variables. Tous les protons sont désignés selon la numérotation indiquée dans la formule générale (XXII); cette numérotation est celle recommandée par J.O. ANTEUNIS et coll. [Eur. J. Biochem., 58, 259 (1975)].



Tous les spectres ont été faits à 250 MHz dans le deutéro-chloroforme ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane. Les abréviations utilisées dans la suite sont les suivantes :

s = singulet

d = doublet

t = triplet

mt = multiplet

10

m = massif

dd = doublet de doublet

dt = doublet de triplet

ddd = doublet de doublet de doublet

dddd = doublet de doublet de doublet de doublet

15

Dans les exemples 2 à 9 et les exemples de référence 2, 15 et 17 à 58 sont donnés entre parenthèses, respectivement : le déplacement chimique, la forme du signal, l'intégration (nombre de protons, avec éventuellement le pourcentage d'isomère) et l'attribution des protons.

Dans les exemples qui suivent, on appelle chromatographie "flash" une technique de purification caractérisée en ce qu'on utilise une colonne de chromatographie courte et qu'on opère sous une pression moyenne (50 kPa) en utilisant une silice de granulométrie 40-53 μm , selon W.C. STILL, M. KAHN et A. MITRA. [J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)].

EXEMPLE 1

A une suspension de 13,1 g de pristinamycine II_A dans 150 cm³ de méthanol, on ajoute une solution de 3,7 g de diéthyl-
 10 amiro éthanethiol dans 15 cm³ de chlorure de méthylène. La solution obtenue est agitée pendant 18 heures à une température voisine de 20°C, puis versée dans 1500 cm³ d'eau distillée ; le mélange obtenu est extrait 3 fois par 1000 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de
 15 magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; après concentration à sec des fractions 5 à 23 sous pression réduite
 (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 12,4 g de (diéthylamino-2 éthyl)-
 20 thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 105°C.

	δ (ppm)	Forme	Attribution
	8,10	s	H 20
25	6,60	s large	NH 8
	6,55	dd	H 5
	6,15	d	H 11
	5,80	dd	H 6
	5,65	ddd	H 10
	5,50	d	H 13
30	4,95	ddd	H 14
	4,77	dd	H 3

	δ (ppm)	Forme	Attribution
	4,75	d	H 27
	4,27	ddd	H 24
	4,05	ddd	H 9
5	3,87	ddd	H 9
	3,80	s	H 17
	3,55	ddd	H 24
	3,40	ddd	H 26
	3,10	dd } système	H 15
10	2,9	dd } ABX	H 15
	2,75	s	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	2,74	m	H 4
	2,60	q	$-\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
	2,15 à 1,85	m	H 25, H 29
15	1,70	s	H 33
	1,05	m	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 + \text{H 32}$
	0,95	dd	H 30 + H 31

On obtient une solution aqueuse à 2 % de (diéthylamino-2 éthyl) thio-26 pristinamycine II_B (produit BA), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit BA 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,05N 3 cm³
 eau distillée qsp 5 cm³

EXEMPLE 2

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 2,7 g de pristinamycine II_A et 0,58 g de diméthylamino-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 11 à 17 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de (diméthylamino-2 éthyl) thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre

jaune fondant vers 100°C.

Spectre RMN :

- 2,35 (s, 6H : $-N(CH_3)_2$)
 2,80 (m, 4H : $-S-CH_2-CH_2-N<$)
 5 3,40 (ddd, 1H : H 26)
 4,75 (d, 1H : H 27)
 8,10 (s, 1H : H 20)

On obtient une solution aqueuse à 2 % de (diméthylamino-2 éthyl) thio-26 pristinamycine II_B (produit BB), à l'état de
 10 chlorhydrate, avec :

produit BB..... 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N..... 1,6 cm³
 eau distilléeqsp 5 cm³

EXEMPLE 3

- 15 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5,25 g de pristinamycine II_A et 1,3 g de diméthylamino-3 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 6 à 29 sous pression
 20 réduite (2.7 kPa) à 30°C, on obtient 3,3 g de (diméthylamino-3 propyl) thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 100°C.

Spectre RMN :

- 1,50 (s, 3H x 0,5 : H 33 1er isomère)
 25 1,70 (s, 3H x 0,5 : H 33 2ème isomère)
 1,80 (m, 2H : $-SCH_2-CH_2-CH_2N<$)
 2,20 (s, 6H x 0,5 : $-N(CH_3)_2$ 1er isomère)
 2,25 (s, 6H x 0,5 : $-N(CH_3)_2$ 2ème isomère)
 2,40 (m, 2H : $-SCH_2-CH_2-CH_2N<$)
 30 2,70 (m, 2H : $-SCH_2-CH_2-CH_2N<$)
 3,35 }
 3,45 } (2m, 1H : H 26 de chaque isomère)

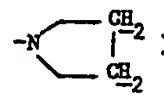
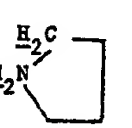
$\left. \begin{array}{l} 4,60 \\ 4,70 \end{array} \right\} (2d, 1H : H 27 \text{ de chaque isomère})$
 $\left. \begin{array}{l} 7,80 \\ 8,10 \end{array} \right\} (2s, 1H : H 20 \text{ de chaque isomère})$

- 5 On obtient une solution aqueuse à 3,3 % de (diméthylamino-3 propyl) thio-26 pristinamycine II_B (produit BC), avec :
- produit BC 0,1 g
- acide chlorhydrique 0,1N 1,55 cm³
- eau distillée qsp 3 cm³

10 EXEMPLE 4

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5,25 g de pristinamycine II_A et 1,7 g de (pyrrolidinyl-1)-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 19 à 60 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 3,9 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 115°C.

Spectre RMN :

- 20 1,90 (mt, 4H : )
- 2,50 à 2,80 (m, 6H : )
- 3,40 (d, 1H : H 26)
- 4,75 (d, 1H : H 27)
- 8,10 (s, 1H : H 20)

- 25 On obtient une solution aqueuse à 5 % de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thio-26 pristinamycine II_B (produit BD), à l'état de chlorhydrate, avec :

- produit BD 0,1 g
- acide chlorhydrique 0,1N 1,5 cm³
- 30 eau distillée qsp 2 cm³
- Le (pyrrolidinyl-1)-2 éthanethiol peut être préparé selon

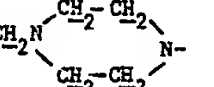
la méthode décrite par J.W. HAEFFELE et R.W. BROGE, Proc. Sci. Toilet Goods Assoc. 32, 52 (1959) [Chem. Abstr. 54, 17234e (1960)].

EXEMPLE 5

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 3,15 g de pristinamycine II_A et 1,1 g de (mercapto-2 éthyl)-1 méthyl-4 pipérazine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 14 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,4 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thio-25 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 115°C.

Spectre RMN :

2,30 (s, 3H : N-CH₃)

2,40 à 2,80 (m, 12H : -S-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-) 

3,35 (d, 1H : H 26)

4,75 (d, 1H : H 27)

8,10 (s, 1H : H 20)

On obtient une solution aqueuse à 2 % de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thio-26 pristinamycine II_B (produit BE), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit BE..... 0,1 g

acide chlorhydrique 0,1N 1,46 cm³

eau distillée qsp 5 cm³

La (mercapto-2 éthyl)-1 méthyl-4 pipérazine peut être préparée selon la méthode décrite par D.D. REYNOLDS et coll., J. Org. Chem., 26, 5125 (1961).

EXEMPLE 6

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 3,15 g de pristinamycine II_A et 1,8 g de diéthylamino-1 propanethiol-2 et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol

(90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 3 à 5 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,4 g de (diéthylamino-1 propyl-2) thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 160°C.

5 Spectre RMN :
 1 (m, 9H : H 32 + -N(CH₂CH₃)₂)
 2,50 (m, 6H : -CH₂N(CH₂CH₃)₂)
 3,30 (m, 1H : H 26)
 4,70 (d, 1H : H 27)

10 8,12 (s, 1H : H 20)

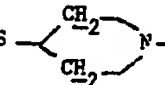
On obtient une solution aqueuse à 5 % de (diéthylamino-1 propyl-2) thio-26 pristinamycine II_B (produit BF), à l'état de chlorhydrate, avec :

15 produit BF..... 20 mg
 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
 eau distillée qsp 0,4 cm³

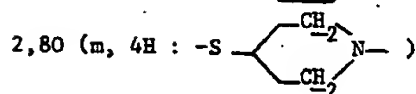
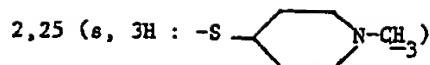
Le diéthylamino-1 propanethiol-2 peut être préparé par la méthode décrite par R.T. WRAGG, J. Chem. Soc. (C), 16, 2087 (1969).

EXEMPLE 7

20 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 3,15 g de pristinamycine II_A et 1,6 g de méthyl-1 pipéridinethiol-4 et addition de 0,6 g de triéthylamine au mélange réactionnel et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (92-8 en volumes)]
 25 et concentration à sec des fractions 4 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,9 g de (méthyl-1 pipéridinyl-4) thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 180°C.

Spectre RMN :
 2,10 (m, 4H : -S--)

23



3,55 (m, 1H : H 26)

4,62 (m, 1H : H 27)

5 7,70 (m, 1H : H 8)

8,10 (s, 1H : H 20)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de méthyl-1 pipéridinyl-4) thio-26 pristinamycine II_B (produit BG), à l'état de chlorhydrate, avec :

10 produit BG 10 mg
acide chlorhydrique 0,14 cm³
eau distillée qsp 2 cm³

Le méthyl-1 pipéridinethiol-4 peut être préparé par la méthode décrite par H. BARRER et R.E. LYLE, J. Org. Chem., 27,
15 641 (1962).

EXEMPLE 8

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5,25 g. de pristinamycine II_A et 10 cm³ d'une solution éthanolique 5N de diméthylamine gazeuse
20 et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 14 à 24 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,8 g de diméthylamino-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 230°C.

25 Spectre RMN (CDCl₃ + 10 % CD₃OD)

2,35 (s, 6H : -N(CH₃)₂)

3,25 (d, 1H : H 26)

5,05 (d, 1H : H 27)

8,20 (s, 1H : H 20)

30 On obtient une solution aqueuse à 2 % de diméthylamino-26 pristinamycine II_B (produit BH), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit BH 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 1,75 cm³
 eau distillée qsp 5 cm³

EXEMPLE 9

- 5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5,25 g de pristinamycine II_A et 5 g de méthyl-4 pipérazine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 20 à 44 sous pression réduite
- 10 (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,7 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 140°C.

Spectre RMN :

2,30 (s, 3H : N-CH_3)

2,40 à 2,65 (m, 8H : $\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$)

15 3,40 à 3,70 (m contenant H 26)

5,75 (d, 1H : H 27)

8,10 (s, 1H : H 20)

- On obtient une solution aqueuse à 3,3 % de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-26 pristinamycine II_B (produit BI), à l'état de
- 20 chlorhydrate, avec :

produit BI 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 1,6 cm³
 eau distillée qsp 3 cm³

EXEMPLE 10

- 25 Une solution de 5,2 g de pristinamycine II_A dans 20 cm³ de méthyl-1 pipérazine est agitée 1 heure 30 minutes à une température voisine de 20°C, puis est versée dans 600 cm³ d'eau distillée. L'émulsion obtenue est extraite 3 fois par 600 cm³ au total de chlorure de méthylène ; les phases organiques sont réunies, séchées
- 30 sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par

chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; après concentration à sec des fractions 13 à 30 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,6 g de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre beige fondant vers 140°C.

Le spectre RMN de ce produit est identique à celui du produit décrit à l'exemple 9.

EXEMPLE DE REFERENCE 1

A une solution de 0,41 cm³ de diméthylamino-3 propyl-amine dans 15 cm³ de méthanol contenant 2,4 cm³ d'une solution méthanolique 2N d'acide chlorhydrique gazeux maintenue à 55°C, on ajoute 0,5 g de pristinamycine I_A et 20 mg de cyanoborohydrure de sodium. On laisse ensuite revenir la solution obtenue à une température voisine de 20°C pendant environ 2 heures, puis on la concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec un mélange de 50 cm³ de chlorure de méthylène et de 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 20 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (80-20 en volumes)]. Les fractions 15 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C ; le résidu obtenu est trituré avec 5 cm³ d'éther éthylique, filtré et séché sous pression réduite (0,027 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 50 mg de désoxy-5γ (diméthylamino-3 propyl)amino-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre crème fondant vers 160°C.

Le spectre de RMN complet présente les caractéristiques suivantes :

	δ (ppm)	Forme du signal	Attribution
5	8,40	d	6 NH
	8,25	d	1 NH
	7,55	dd	1'H ₆
	7,05	m	6 γ + 6 δ + 6 ϵ
	7	dd	1'H ₂
10	6,90	dd	1'H ₅
	6,70	d	4 δ + 4 ϵ
	6,40	d	
	6,50	d	2 NH
	5,75	ddd	1 β
15	5,45	d	6 α
	5,25	dd	4 α
	5	s(large)	5 α
	4,75	dd	1 α
	4,60	m	2 α
20	4,45	d(large)	5 ϵ ₁
	4,40	dd	3 α
	3,4	dd (large)	3 δ ₁
	3,20	de (large)	3 δ ₂
	3	s	4 CH ₃
25	3	m	5 γ + 4 β ₁ et 2
	2,80	s	4 N(CH ₃) ₂
	2,65	t	-NCH ₂ - (chaîne)
	2,35	m	5 ϵ ₂ + 5 β ₁
	2,25	t	-NCH ₂ - (chaîne)
30	2,20	s	-N(CH ₃) ₂ (chaîne)
	1,60	m	-CH ₂ - (chaîne) 2 ϵ + 3 γ
	1,25	d	1 γ
	0,90	t	2 γ
	0,50	dddd	5 β ₂

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5 γ (diméthylamino-3 propyl)amino-5 γ pristinamycine I_A (produit A), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit A 0,1 g
 5 acide chlorhydrique 2N 0,52 cm³
 eau distillée qsp 1 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 2

A une solution de 2 g de pristinamycine I_A dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute 2,8 cm³ d'une solution éthanolique 5N de
 10 diméthylamine puis 2 cm³ d'une solution méthanolique 5N d'acide chlorhydrique gazeux. A la solution ainsi obtenue, on ajoute 76 mg de cyanoborohydrure de sodium puis on agite pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu
 15 est trituré avec un mélange de 25 cm³ de chlorure de méthylène et 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées
 20 puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92-8 en volumes)]. Les fractions 5 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 0,7 g de désoxy-5 γ diméthylamino-5 γ pristinamycine I_A
 25 sous forme d'une poudre beige fondant vers 170°C.

Spectre RMN :

0,70 (dt, 1H : 5B₂)
 2,10 à 2,60 (m, 4H : 5δ₁ + 5δ₂ + 5β₁ + 5γ)
 2,15 (s, 3H x 0,8 : -N(CH₃)₂ 1er isomère)
 30 2,20 (s, 3H x 0,2 : -N(CH₃)₂ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 2 % de désoxy-5 γ diméthylamino-5 γ pristinamycine I_A (produit B), à l'état de

chlorhydrate avec :

produit B 0,05 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,56 cm³
 eau distillée qsp 2,5 cm³

5 EXEMPLE DE REFERENCE 3

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 2, mais à partir de 1 g de pristinamycine I_A, 1 cm³ de solution éthanolique de méthylamine 7N et 0,088 g de cyano-borohydrure de sodium, et après chromatographie "flash" [éluant :
 10 chloroforme-méthanol (88-12 en volumes)] et concentration à sec des fractions 11 à 19 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,35 g de désoxy-5γ méthylamino-5γ pristinamycine I_A sous forme de poudre jaune fondant vers 185°C.

Spectre RMN :

15 0,5 (mt, 1H : 5β₂)
 2,4 (mt, 6H : -NHCH₃ + 5δ₁ + 5δ₂ + 5β₁)
 7,75 (mt, 1H x 0,8 : 1'H₆ 1er isomère)
 7,97 (mt, 1H x 0,2 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de désoxy-5γ

20 méthylamino-5γ pristinamycine I_A (produit C), à l'état de chlorhydrate avec :

produit C 0,05 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,57 cm³
 eau distillée qsp 5 cm³

25 EXEMPLE DE REFERENCE 4

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 2, mais à partir de 6 g de pristinamycine I_A, 5,4 cm³ de (diméthylamino-2 éthyl) méthylamine, 18 cm³ de solution méthanolique 5N d'acide chlorhydrique gazeux et 0,3 g de cyano-
 30 borohydrure de sodium et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (85-15 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 17 sous pression réduite

(2,7 kPa) à 30°C on obtient 1,2 g de désoxy-5γ [N-(diméthylamino-2 éthyl) N'-méthylamino]-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 120°C.

Spectre RMN :

- 5 0,75 (dt, 1H : 5β₂)
 2,15 (s, 3H : >N-CH₃)
 2,35 (m, 7H : -N(CH₃)₂ + 5β₁)
 2,4 à 2,8 (m, 7H : >N-CH₂-CH₂-N< + 5δ₁ + 5δ₂ + 5γ)
 7,75 (mt, 1H : 1'H₆ [1 seul isomère])

- 10 On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ [N-(diméthylamino-2 éthyl) N'-méthylamino]-5γ pristinamycine I_A (produit D), à l'état de chlorhydrate, avec :

- produit D 0,5 g
 acide chlorhydrique 1N 1,05 cm³
 15 eau distillée qsp 5 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 5

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 1, mais à partir de 10 g de pristinamycine I_A, 6,2 g de diméthylamino-2 éthylamine et 0,38 g de cyanoborohydrure de sodium
 20 et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (88-12 en volumes)] et concentration à sec des fractions 16 à 30 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de désoxy-5γ (diméthylamino-2 éthyl)amino-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 180°C.

- 25 Spectre RMN :

- 0,8 (m, 1H : 5β₂)
 2,3 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 2,4 à 2,8 (m, 8H : >N-CH₂-CH₂-N< + 5β₁ + 5γ + 5δ₁ + 5δ₂)
 7,70 (mt, 1H x 0,75 : 1'H₆ 1er isomère)
 30 7,95 (mt, 1H x 0,25 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution à 10 % de désoxy-5γ (diméthylamino-2 éthyl)amino-5γ pristinamycine I_A (produit E), à l'état de

chlorhydrate, avec :

produit E 0,1 g
acide chlorhydrique 0,2N 0,53 cm³
eau distillée qsp 1 cm³

5 EXEMPLE DE REFERENCE 6

- On ajoute 5 g de tamis moléculaire 3 Å à une solution de 3 g de pristinamycine I_A, 3,3 g de diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine, 0,11 g de cyanoborohydrure et 9 cm³ d'une solution méthanolique 5N d'acide chlorhydrique gazeux dans 75 cm³ de
- 10 méthanol. La suspension obtenue est agitée pendant 4 jours à une température voisine de 20°C, puis est filtrée ; le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec un mélange de 50 cm³ de chlorure de méthylène et de 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ;
- 15 la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" [éluant :
- 20 chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)]. On obtient ainsi 0,7 g de désoxy-5γ (diméthylamino-4 méthyl-1 butyl)amino-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

- 1,10 (mt, 9H : -N(CH₂CH₃)₂ + -CH-CH₃)
25 vers 1,7 (m, 4H : -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂)
2,90 (m, 6H : -CH₂N(CH₂CH₃)₂)
7,70 (mt, 1H x 0,45 : 1'H₆ 1er isomère)
7,77 (mt, 1H x 0,55 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ

- 30 (diméthylamino-4 méthyl-1 butyl)amino-5γ pristinamycine I_A (produit F),
à l'état de chlorhydrate, avec :

produit F 0,1 g
acide chlorhydrique 0,1N qsp 1 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 7

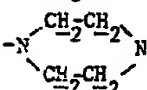
En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 1, mais à partir de 4 g de pristinamycine I_A, 2,7 g de N-méthylpipérazine et 0,16 g de cyanoborohydrure de sodium et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 12 à 23 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,7 g de désoxy-5γ (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 195°C.

10 Spectre RMN :

0,8 (m, 1H : 5β₂)

2,05 à 2,30 (m, 3H : 5δ₁ + 5δ₂ + 5γ)

2,30 (s, 3H : >N-CH₃)

2,50 (m, 9H :  + 5β₁)

15 7,70 (mt, 1H x 0,9 : 1'H₆ 1er isomère)

7,98 (mt, 1H x 0,1 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ (méthyl-4 pipérazinyl-1)-5γ pristinamycine I_A (produit G), à l'état de chlorhydrate, avec :

20 produit G 0,1 g
acide chlorhydrique 0,2N 0,52 cm³
eau distillée qsp 1 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 8


En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 1, mais à partir de 6,0 g de pristinamycine I_A, 0,24 g de cyanoborohydrure de sodium et 4,65 g d'α-amino-4 méthyl-1 pipéridine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (80-20 en volumes)] et concentration à sec des fractions 12 à 36 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,75 g de désoxy-5γ (méthyl-1 pipéridyl-4 amino)-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 195°C.

Spectre RMN :

0,25 (ddd, 1H : 5B₂)

2,3 (m, 3H : >N-CH₃)

2,40 (d, 1H : 5E)

5 3 (m, 4H : )

5,10 (s, 1H : 5α)

7,75 (dd, 1H x 0,8 : 1'H₆ 1er isomère)

8 (dd, 1H x 0,2 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 3,7 % de désoxy-5γ

10 (méthyl-1 pipéridyl-4 amino)-5γ pristinamycine I_A (produit H),
à l'état de chlorhydrate, avec :

produit H 0,03 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,8 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 9

15 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
de référence 1, mais à partir de 2 g de pristinamycine I_A, 0,97 g
de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,076 g de cyanoborohydrure
de sodium et après purification par chromatographie "flash"
[éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration
20 à sec des fractions 10 à 17 sous pression réduite (2,7 kPa) à
30°C, on obtient 1,1 g de désoxy-5γ hydroxyamino-5γ pristinamycine
I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.

Spectre RMN :

0,4 (m, 1H : 5B₂)

25 2,45 (d, 1H : 5B₂)

3,1 (d : 5γ dans un massif complexe)

7,80 (mt, 1H x 0,75 : 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (mt, 1H x 0,25 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ

30 hydroxyamino-5γ pristinamycine I_A (produit I), à l'état de
chlorhydrate, avec :

produit I 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,2N 0,57 cm³
 eau distillée qsp 1 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 10

- 5 A une solution de 12,5 g de désoxy-5 γ hydroxyimino-5 γ pristinamycine I_A dans 300 cm³ de méthanol contenant 10 cm³ d'une solution méthanolique 2N d'acide chlorhydrique gazeux, on ajoute 0,7 g de cyanoborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée 2 jours à une température voisine de 20°C, puis concentrée à sec
- 10 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré dans un mélange de 200 cm³ de chlorure de méthylène et de 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 100 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées
- 15 sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] 6,8 g de désoxy-5 γ hydroxyamino-5 γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.
- 20 Le spectre RMN est identique à celui obtenu à partir du produit préparé à l'exemple de référence 9.
- La désoxy-5 γ hydroxyimino-5 γ pristinamycine I_A peut être obtenue en agitant pendant 5 heures à une température voisine de 20°C, 15 g de pristinamycine I_A et 7,5 g de chlorhydrate d'hydroxy-
- 25 lamine en solution dans 150 cm³ de méthanol contenant 8 cm³ d'une solution méthanolique 2N d'acide chlorhydrique gazeux. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec un mélange de 100 cm³ de chloro-
- 30 forme et de 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 200 cm³ au total de chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium,

filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 14 g de désoxy-5γ hydroxyimino-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant à 210°C.

Spectre RMN :

- 5 0,35 (dd, 1H : 5E₂)
 3,25 (m, 2H : 4E₂ + 5E₁)
 5,05 (d, 1H : 5α)
 5,5 (m, 2H dont 5E₁)
 7,80 (dd, 1H x 0,40 : 1'H₆ 1er isomère)
 10 7,90 (dd, 1H x 0,60 : 1'H₆ 2ème isomère)

EXEMPLE DE REFERENCE 11

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 1, mais à partir de 4 g de pristinamycine I_A, 3 g d'α-amino-3 propanol-1 et 0,16 g de cyanoborohydrure de sodium et après
 15 purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 9 à 16 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de désoxy-5γ (hydroxy-3 propyl)amino-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre crème fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

- 20 0,45 (m, 1H : 5E₂)
 1,70 (m, 2H : -CH₂-CH₂-CH₂-)
 2,0 (m, 1H : 5β)
 2,40 (m, 2H : 5δ + 5E₁)
 25 2,90 (m, 2H : -NH-CH₂-)
 3,30 (m : 5γ)
 3,75 (t, 2H : -CH₂-CH)
 7,80 (mt, 1H x 0,9 : 1'H₆ 1er isomère)
 7,95 (mt, 1H x 0,1 : 1'H₆ 2ème isomère)

- 30 On obtient une solution aqueuse à 2 % de désoxy-5γ (hydroxy-3 propyl)amino-5γ pristinamycine I_A (produit J), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit J 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 1,08 cm³
 eau distillée qsp 5 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 12

5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
 de référence 6, mais à partir de 4 g de pristinamycine I_A, 2,5 g
 d'acide N-méthylaminosuccinique et 0,076 g de cyanoborohydrure de
 sodium et après purification par chromatographie "flash" [éluant :
 chloroforme-méthanol (30-20 en volumes)] et concentration à sec
 10 des fractions 6 à 12 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C,
 on obtient 0,3 g de [N-(carboxyméthyl) méthylamino]-5γ désoxy-5γ
 pristinamycine I_A sous forme de poudre crème fondant vers 140°C.

Spectre RMN :

1,15 (m, 1H : 5B₂)
 15 2,2 (m, 2H : 5δ₁ + 5δ₂)
 2,40 (m, 4H : >N-CH₃ + 5B₁)
 2,8 (m : 5γ)
 3,5 (m, 2H : >N-CH₂CO₂H)
 8,0 (mr, 1H : 1'H₆)

20 On obtient une solution aqueuse à 2 % de [N-(carboxyméthyl)
 méthylamino]-5γ désoxy-5γ pristinamycine I_A (produit K) avec :
 produit K 0,2 g
 eau distillée qsp 10 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 13

25 A une solution de 3,2 g de désoxy-5γ (diméthylamino-2
 éthyl)amino-5γ pristinamycine I_A dans 50 cm³ de chloroforme contenant
 0,6 cm³ de triéthylamine, on ajoute 0,3 cm³ de chlorure d'acétyle.
 Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température
 voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa)
 30 à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" [éluant :
 chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)]; par concentration à sec des

fractions 10 à 21 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,8 g de désoxy-5γ [N-(diméthylamino-2 éthyl)acétamido]-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.

Spectre RMN :

- 5 0,9 (m, 4H : 2γ + 5β₂)
 2,05 à 2,15 (m, 3H : 5δ₁ + 5δ₂ + 5γ)
 2,15 (s, 3H : -COCH₃)
 2,45 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 2,35 à 2,60 (m, 5H : >N-CH₂-CH₂-N< + 5β₁)
 10 7,8 (mt, 1H x 0,75 : 1'H₆ 1er isomère)
 8,25 (mt, 1H x 0,25 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ

[N-(diméthylamino-2 éthyl)acétamido]-5γ pristinamycine I_A (produit L), à l'état de chlorhydrate, avec :

- 15 produit L 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,2N 0,51 cm³
 eau distillée qsp 1 cm³

La désoxy-5γ (diméthylamino-2 éthyl)amino-5γ pristinamycine I_A peut être préparée comme décrit à l'exemple 5.

20 EXEMPLE DE REFERENCE 14

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 13, mais à partir de 2,4 g de désoxy-5γ (diméthylamino-3 propyl)amino-5γ pristinamycine I_A et 0,2 cm³ de chlorure d'acétyle et après purification par chromatographie "flash" [éluant :

- 25 chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 13 à 18 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,6 g de désoxy-5γ [N-(diméthylamino-3 propyl)acétamido]-5γ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre ocre fondant à 210°C.

Spectre RMN :

- 30 0,8 (m, 1H : 5β₂)
 1,4 (m, 2H : -CH₂CH₂-CH₂-)
 2,20 (s : -COCH₃ 1er isomère)

- 2,40 (s : $-\text{COCH}_3$ 2ème isomère)
 2,6 (s, 6H : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)
 2,4 à 2,6 (m, 1H : 5γ)
 2,9 (m, 2H : $-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$)
 5 7,8 (mt, 1H x 0,9 : 1'H₆ 1er isomère)
 8,0 (mt, 1H x 0,1 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ

[N-(diméthylamino-3 propyl)acétamido]-5γ pristinamycine I_A (produit M).
 à l'état de chlorhydrate, avec :

- 10 produit M 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,2N 0,5 cm³
 eau distillée qsp 1 cm³

La désoxy-5γ (diméthylamino-2 éthyl)amino-5γ pristinamycine I_A
 peut être préparée comme décrit à l'exemple 1.

13 EXEMPLE DE REFERENCE 15

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
 de référence 1, mais à partir de 2,5 g de virginiamycine S et 0,1 g
 de cyanoborohydrure de sodium et après purification par chromatographie
 "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et
 20 concentration à sec des fractions 8 à 15 sous pression réduite (2,7 kPa)
 à 30°C, on obtient 0,17 g de désoxy-5γ (diméthylamino-3 propyl)
 amino-5γ virginiamycine S sous forme d'une poudre beige fondant
 vers 140°C.

Spectre RMN :

- 25 0,6 (ddd, 1H : 5β₂)
 1,65 (m, 2H : $-\text{NHCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$)
 2,25 (s, 6H : $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$)
 2,35 et 2,70 (m, 4H : $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$)
 3,20 (d, 1H : 5ε₂)
 30 5,20 (m, 1H : 5α)
 7,70 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5y
(diméthylamino-3 propyl)amino-5y virginiamycine S (produit N),
à l'état de chlorhydrate, avec :

	produit N	10 mg
5	acide chlorhydrique 0,2N	0,055 cm ³
	eau distillée	qsp 0,1 cm ³

EXEMPLE DE REFERENCE 16

A une solution de 3,6 g de méthylène-5 ϵ pristinamycine I_A
dans un mélange de 25 cm³ de méthanol et de 5 cm³ de chloroforme, on
10 ajoute 1,95 g de diméthylamino-3 propanethiol, puis on agite la solu-
tion obtenue pendant 20 heures à une température voisine de 20°C.
Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 250 cm³ d'eau distillée;
l'émulsion obtenue est extraite 3 fois par 250 cm³ au total de
chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées
15 sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous
pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par
chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en
volumes)] ; les fractions 10 à 38 sont concentrées à sec sous
pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est trituré
20 dans 30 cm³ d'éther éthylique ; les cristaux obtenus sont séparés
par filtration, puis séchés sous pression réduite (27 Pa) à 20°C.
On obtient ainsi 2,4 g de (diméthylamino-3 propyl)thiométhyl-5 ϵ
pristinamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 234°C.

Spectre RMN :

	δ (ppm)	Forme	Attribution
	11,65	s (large)	OH
	8,70	d	6 NH
5	8,40	d	1 NH
	7,80	dd	$1'H_6$
	7,45	m	$1'H_4 + 1'H_5$
	7,27	m	
	7,17	m	$6\gamma + 6\delta + 6\epsilon$
10	7,05	d } système AB	$4\delta + 4\epsilon$
	6,60	c }	
	6,47	d	2 NH
	5,87	ddd	1 β
	5,83	d	6 α
15	5,24	m	$5\alpha + 4\alpha$
	5,03	ddd	$5\epsilon_1$
	4,85	dd	1 α
	4,80	m	2 α
	4,53	dd	3 α
20	3,53	m	3 δ_1
	3,35	dd }	
	3,15	dd } système ABX	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$
	3,25	s	4 NCH ₃

δ (ppm)	Forme	Attribution
3,25	m	$3\delta_2$
2,90	s	$4 \text{ N}(\text{CH}_3)_2$
2,90	m	4β
2,55	t	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2,50	dd	$5\epsilon_2$
2,40	t	$-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$
2,40 à 2,20	m	$5\delta + 5\beta_1$
2,25	s	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2	m	$3\epsilon_1$
1,75	m	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
1,8 à 1,45	m	$2\beta_1 + 2\beta_2 + 3\gamma_1$
1,30	d	1γ
1,25 à 1,05	m	$3\gamma_2 + 3\beta_2$
0,9	t	2γ
0,60	dd	$5\beta_2$

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diméthyl-
amino-3 propyl)thiométhyl-5 δ pristinamycine I_A (produit AA), avec :

produit AA 30 mg

acide chlorhydrique 0,1N qsp 3 cm³

La méthylène-5 δ pristinamycine I_A peut être préparée
de la manière suivante :

A une solution de 12 g de diméthylaminométhylène-5 δ
pristinamycine I_A dans 230 cm³ de tétrahydrofurane contenant
1,2 cm³ d'acide trifluoroacétique, on ajoute 0,43 g de cyano-
borohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée pendant
4 heures à une température voisine de 20°C, puis est concentrée
à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu
est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
méthanol (95-5 en volumes)] ; les fractions 4 à 15 sont concentrées

à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 5,5 g de méthylène-5δ pristinamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 245°C.

Spectre RMN :

- 5 0,55 (dd, 1H : 5S₂)
 2,40 (d, 1H : 5B₁)
 3,55 (dd, 1H : 5C₂)
 5,25 (m, 2H : 5α + 5C₁)
 5,30 et 6,10 (2s, 2H : $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$)
 10 7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

La diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A peut être préparée de la manière suivante :

- A une solution de 46 g de pristinamycine I_A dans 460 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute 230 cm³ de tert-butoxy bis(diméthyl-
 15 amino)méthane ; la solution obtenue est agitée pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est dilué par 1 litre de chlorure de méthylène puis lavé 3 fois par 3 litres au total d'une solution aqueuse à 0,4 % de chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée
 20 puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec 600 cm³ d'eau distillée ; le mélange est filtré et le produit solide est séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 41 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A brute sous forme d'une poudre beige.
 25 Ce produit est d'une qualité suffisante pour être utilisé tel quel dans les phases ultérieures. Il peut toutefois être purifié de la manière suivante :

- 23,5 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A brute sont purifiées par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
 30 méthanol (98-2 en volumes)]. Les fractions 16 à 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 12 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 195°C.

Spectre RMN :

- 0,9 (t, 3H : 2γ)
 1,0 (dd, 1H : 5β₂)
 2,50 (d, 1H : 5β₁)
 5 3,10 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 3,70 (d, 1H : 5ε₂)
 5,50 (d, 1H : 5ε₁)
 7,40 (s, 1H : =CHN(CH₃)₂)
 7,75 (dd, 1H : 1'H₆)

10 EXEMPLE DE REFERENCE 17

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 0,9 g de méthylène-5δ virginiamycine S et 0,52 g de diméthylamino-3 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol
 15 (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 13 à 25 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,3 g de (diméthylamino-3 propyl) thiométhyl-5δ virginiamycine S sous forme d'une poudre blanche fondant vers 142°C.

Spectre RMN :

- 20 0,45 (dd, 1H : 5α₂)
 1,90 (m, 2H : -SCH₂CH₂CH₂N<)
 2,40 (s, 6H : -CH₂-N<^{CH₃}_{CH₃})
 2,60 (m, 4H : -S-CH₂-CH₂-CH₂-N<)
 3,45 (d, 1H : 5ε₂)
 25 4,85 (m, 3H dont 5ε₁)
 5,25 (dd, 1H : 5α)
 7,78 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diméthylamino-3 propyl)thiométhyl-5δ virginiamycine S (produit AB), à l'état de

30 chlorhydrate, avec :

produit AB 0,1 g
 acide chlorhydrique qsp 1 cm³

La méthylène-5 δ virginiamycine S peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la méthylène-5 δ pristinamycine I_A, mais à partir de 2 g de diméthylaminométhylène-5 δ virginiamycine S et 74 mg de cyanoborohydrure de sodium. Après

5 purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (98-2 en volumes)] et concentration à sec des fractions 2 à 5 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1 g de méthylène-5 δ virginiamycine S sous forme d'une poudre beige fondant vers 190°C.

- 10 Spectre RMN :
- 0,35 (dd, 1H : 5B₂)
- 2,45 (dd, 1H : 5B₁)
- 3,55 (dd, 1H : 5C₂)
- 5,25 (dd, 1H : 5C₁)
- 15 5,25 (m, 1H : 5 α)
- 5,30 et 6,15 (2s, 2H : $=C \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ H \end{smallmatrix}$)
- 7,75 (dd, 1H : 1'H₆)

- La diméthylaminométhylène-5 δ virginiamycine S peut être obtenue en opérant d'une manière analogue à celle décrite à
- 20 l'exemple 1 pour la diméthylaminoéthylène-5 δ pristinamycine I_A, mais à partir de 2 g de virginiamycine S et 10 cm³ de bis-diméthylamino tert-butoxyméthane et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (98-2 en volumes)] et concentration à sec des fractions 9 à 12 sous pression réduite
- 25 (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,8 g de diméthylaminométhylène-5 δ virginiamycine S sous forme d'une poudre jaune fondant vers 175°C.

- Spectre RMN :
- 0,9 (m, 4H : 2 γ + 5B₂)
- 3,05 (s, 6H : $=C-N(CH_3)_2$)
- 30 3,65 (d, 1H : 5C₂)
- 4,85 (d, 1H : 5C₁)
- 5,15 (dd, 1H : 5 α)
- 7,10 à 7,40 (m : aromatiques + $=CH-N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$)
- 7,70 (dd, 1H : 1'H₆)

EXEMPLE DE REFERENCE 18

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 6 g de méthylène-5δ pristinamycine I_A et 4 cm³ de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthanethiol et après

5 purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (97-3 en volumes)] et concentration à sec des fractions 8 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,6 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhyl-5δ pristinamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 216°C.

10 Spectre RMN :

0,60 (dd, 1H : 5β₂)

2,27 (s, 3H : >N-CH₃)

2,40 à 2,80 (m, 11H : -CH₂-N $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \end{matrix}$ -N- + 5β₁)

5,05 (dd, 1H : 5ε₁)

15 5,27 (m, 2H : 5α + 4α)

7,85 (mt, 1H x 0,8 : 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (mt, 1H x 0,2 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhyl-5δ pristinamycine I_A (produit AC, 20 à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AC 0,1 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,96 cm³

eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 19

25 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 2 g de méthylène-5δ pristinamycine I_A et 3 cm³ de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propanethiol et après

purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions

30 10 à 25 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,9 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] thiométhyl-5δ pristinamycine I_A

sous forme d'une poudre blanche fondant vers 156°C.

Spectre RMN :

0,65 (dd, 1H : 5B₂)

2,30 (s, 3H : >N-CH₃)

5 2,50 (m, 13H : $-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array} \text{N}- + \text{SCH}_2 + 5\text{B}_1$)

5,27 (m, 2H : 5α + 4α)

7,85 (dd, 1H x 0,8 : 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (dd, 1H x 0,2 : 1'H₆ 2ème isomère)

10 On obtient une solution aqueuse à 10 % de [méthyl-4
pipérazinyl-1)-3 propyl] thiométhyl-5δ pristinamycine I_A (produit AD),
à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AD 0,1 g

acide chlorhydrique 0,5N 0,38 cm³

eau distillée qsp 1 cm³

15 EXEMPLE DE REFERENCE 20

En opérant de manière analogue à celle décrite à l'exemple
de référence 16, mais à partir de 4 g de méthylène-5δ pristinamycine I_A
et 4 cm³ de bis diméthylamino-1,3 propanethiol-2 et après purifi-
cation par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol
20 (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 20 à 60
sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,59 g de
[bis(diméthylamino)-1,3 propyl-2] thiométhyl-5δ pristinamycine I_A
sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.

Spectre RMN :

25 0,63 (dd, 1H : 5B₂)

2,40 (s, 6H : -N(CH₃)₂)

2,50 (m, 10H : $-\text{CH} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{N} \\ \text{CH}_2 \text{N} \end{array} + -\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

4,97 (s, 1H : 5α₁)

5,30 (m, 2H : 5α + 4α)

30 7,85 (mt, 1H x 0,85 : 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (mt, 1H x 0,15 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 7,5 % de bis[(diméthyl-amino)-1,3 propyl-2] thiométhyl-5 δ pristinamycine I_A (produit AE), à l'état de chlorhydrate, avec :

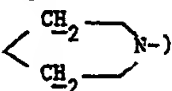
produit AE 0,03 g
 5 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
 eau distillée qsp 0,4 cm³

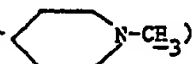
EXEMPLE DE REFERENCE 21

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 3 g de méthylène-5 δ pristinamycine I_A et 0,97 g de méthyl-1 mercapto-4 pipéridine et après purification
 10 par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 16 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de (méthyl-1 pipéridyl-4) thiométhyl-5 δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre
 15 blanche fondant à 260°C.

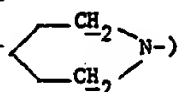
Spectre RMN :

0,6 (dd, 1H : 5B₂)

2 (m, 4H : -S-)

2,20 (s, 3H : -S-)

20 2,35 (m, 1H : 5B₁)

2,90 (m, 4H : -S-)

5,30 (m, 2H : 5a + 4a)

7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de (méthyl-1 pipéridyl-4) thiométhyl-5 δ pristinamycine I_A (produit AF), à l'état
 25 de chlorhydrate, avec :

produit AF 0,03 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
 eau distillée qsp 0,6 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 22

A une solution de 5,5 g de diméthylaminométhylène-5δ
 pristinamycine I_A dans 60 cm³ d'acide acétique on ajoute goutte
 à goutte 5,3 g de diméthylamino-2 éthylamine de manière à ne pas
 5 dépasser 25°C. La solution obtenue est agitée pendant 20 heures à
 une température voisine de 20°C, puis est versée lentement dans
 une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; le mélange
 obtenu est extrait 2 fois par 750 cm³ au total de chlorure de
 méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate
 10 de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite
 (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash"
 [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; les fractions
 10 à 12 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
 30°C. On obtient ainsi 3 g de (diméthylamino-2 éthyl) aminométhyl-
 15 lène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant
 vers 180°C.

Spectre RMN :

- 0,90 (mt, 4H : 2γ + 5β₂)
 2,25 (mt, 6H : -N(CH₃)₂)
 20 2,50 (mt, 3H : -CH₂N< + 5β₁)
 3,25 (mt, 2H : -N-CH₂-)
 3,50 (mt, 2H : 5ε₂ + 3δ₁)
 4,90 (mt, 1 : 5ε₁)
 entre 7,15 et 7,4 (m, 1H : =C<_H^{NH-})
 25 9,90 (mt, 1H (échangeable D₂O) : -NH-)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-2
 éthyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AG), avec :

produit AG 0,1 g
 eau distillée qsp 10 cm³

30 EXEMPLE DE REFERENCE 23

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
 de référence 22, mais à partir de 1,84 g de pristinamycine I_A et
 2,8 cm³ de diéthylamino-2 éthylamine et après purification par

chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (96-4 en volumes)] et concentration à sec des fractions 9 à 13 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1 g de (diéthylamino-2 éthyl) aminométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre

5 jaune fondant vers 150°C.

Spectre RMN :

- 0,9 (mt, 4H : 2γ + 5β₂)
 1,1 (mt, 6H : -N(CH₂-CH₃)₂)
 2,45 (d, 1H : 5β₁)
 10 3,1 à 3,4 (m, 6H : -CH₂N $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$)
 3,50 (mt, 2H : 5ε₂ + 3δ₁)
 4,90 (m, 1H : 5ε₁)
 9,9 (m, 1H (échangeable) : =CH-NH-)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de (diéthylamino-2 éthyl) aminométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AH), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AH 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 1 cm³
 eau distillée qsp 2 cm³

20 EXEMPLE DE REFERENCE 24

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 2,22 g de N-méthyléthylènediamine et après purification par chromatographie "Flash" [éluant : chloroforme-
 25 méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 16 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,3 g de (méthylamino-2 éthyl)aminométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à 174°C.

Spectre RMN :

- 30 0,90 (m, 4H : 5β₂)
 2,50 (m, 1H : 5β₁)
 2,7-3,6 (m, 4H : -NH-(CH₂)₂NH-)

3,0 (sous un massif, s, 3H : $-\text{NHCH}_3$)

7,15 -7,40 (m, 1H : $=\text{CHNH}-$)

9,90 (m, 1H : $=\text{CH}-\text{NHCH}_3$)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (méthylamino-2
éthyl) aminométhylène-5 δ pristinamycine I_A (produit AI), à l'état
de chlorhydrate, avec :

produit AI 0,03 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,31 cm³
eau distillée qsp 3 cm³

10 EXEMPLE DE REFERENCE 25

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
de référence 22, mais à partir de 1,84 g de pristinamycine I_A et
2,5 cm³ de diméthylamino-3 propylamine et après purification par
chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10
en volumes)] et concentration à sec des fractions 12 à 15 sous
pression réduite (2,7 kPa) à 155°C, on obtient 0,7 g de
(diméthylamino-3 propyl)aminométhylène-5 δ pristinamycine I_A sous
forme d'une poudre jaune fondant vers 155°C.

Spectre RMN :

0,80 à 1,05 (mt, 4H : $2\gamma + 5\beta_2$)
1,80 (mt, 2H : $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
2,35 (s, 6H x 0,85 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 1er isomère)
2,40 (s, 6H x 0,15 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2ème isomère)
2,40 à 2,60 (mt, 3H : $5\beta_1 + -\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)
3,30 (mt, 2H : $-\text{NH}-\text{CH}_2-$)
3,50 (mt, 2H : $3\delta_1 + 5\epsilon_2$)
4,90 (mt, 1H : $5\alpha_1$)
9,65 (m, 1H x 0,15 : $=\text{CH}-\text{NH}-$ 2ème isomère)
9,90 (m, 1H x 0,85 : $=\text{CH}-\text{NH}-$ 1er isomère)

On obtient une solution à 6,6 % de (diméthylamino-3
propyl)aminométhylène-5 δ pristinamycine I_A (produit AJ), à l'état
de chlorhydrate, avec :

produit AJ 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,2N 0,51 cm³
 eau distillée qsp 1,5 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 26

- 5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et 3,06 g de diméthylamino-1 propylamine-2 et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (99-1 en volumes)] et concentration à sec des
- 10 fractions 11 à 22 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,0 g de (diméthylamino-3 propyl-2) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

- 15 1,05 (d, 3H : $-\text{CH}-\text{CH}_3$)
 2,30 (s, 6H : $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)
 2,45 (d, 1H : 5δ₁)
 2,80 (m, 1H : $-\text{CHCH}_3$)
 3,30 (sous un massif : $-\text{NH}-\text{CH}_2-$)
 3,45 (m, 2H : 5ε₂ + 3δ₁)
 20 4,90 (m, 1H : 5ε₁)
 7,15-7,40 (m, 1H : $=\text{CHNH}-$)
 9,90 (m, 1H : $=\text{CH}-\text{NH}-$)

- On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-3 propyl-2) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AK), à
- 25 l'état de chlorhydrate, avec :

produit AK 20 mg
 acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
 eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 27

- 30 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylaminométhylène-5δ

pristinamycine I_A et 1,53 g de diméthylamino-2 propylamine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 14 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,85 g de (diméthylamino-2 propyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre orange fondant vers 175°C.

Spectre RMN :

- 0,90 (m, 4H : 2γ + 5δ₂)
 1,05 (d, 3H : >CH-CH₃)
 10 2,30 (s, 6H : -CH(CH₃)N(CH₃)₂)
 2,45 (d, 1H : 5δ₁)
 2,80 (m, 1H : -CHCH₃)
 3,30 (sous un massif, 2H : -NH-CH₂-)
 3,45 (m, 2H : 5ε₂ + 3δ₁)
 15 4,90 (m, 1H : 5ε₁)
 7,15-7,40 (m, 1H : =CHNH-)
 9,90 (m, 1H : =CH-NH-)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diméthylamino-2 propyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AL), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AL 0,03 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,31 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 28

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 1,84 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et 3,16 g d'amino-2 diéthylamino-5 pentane et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 15 à 27 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,9 g de (diéthylamino-5 pentyl-2) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

- 1,00 (dd, 1H : $5\delta_2$)
 1,25 (mt, 6H : $-N(CH_2CH_3)_2$)
 2,45 (d, 1H : $5\delta_1$)
 5 2,7-3,0 (m, 6H : $-CH_2-N\begin{smallmatrix} CH_2 \\ CH_2 \end{smallmatrix}$)
 3,45 (dd, 1H : 5ϵ)
 7,30 (sous les aromatiques : $=CH-NH-$)
 7,85 (dd, 1H : $1'H_6$)
 10 10 (m large, 1H : $-NH-CH-$)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diéthylamino-5
 penryl-2) aminométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AM), à
 l'état de chlorhydrate, avec :

- produit AM 0,02 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
 15 eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 29

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
 de référence 22, mais à partir de 1,84 g de diméthylaminométhylène-56
 pristinamycine I_A et 2,28 g de N-(amino-2 éthyl) pyrrolidine et
 20 après purification par chromatographie "flash" [éluant :
 chloroforme-méthanol (98-2 en volumes)] et concentration à sec des
 fractions 15 à 24 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on
 obtient 0,95 g de (pyrrolidino-2 éthyl) aminométhylène-56
 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à 183°C.

25 Spectre RMN :

- 0,90 (mt, 4H : $2\gamma + 5\delta_2$)
 1,80 (mt, 4H : $-N\begin{smallmatrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{smallmatrix}$)
 2,70 (mt, 6H : $-CH_2-N\begin{smallmatrix} CH_2 \\ CH_2 \end{smallmatrix}$)
 3,45 (m, 4H : $-NH-CH_2-$ + $5\epsilon_2$ + $3\delta_1$)
 30 4,90 (m, 1H : $5\epsilon_1$)
 7,2-7,4 (m : Ar + $1'H_4$ + $1'H_5$ + $=CH-$)
 9,90 (mt, 1H : $=CHNHCH_2-$)

On obtient une solution à 1 % de (pyrrolidino-2 éthyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AN), à l'état de chlorhydrate, avec :

5 produit AN 0,02 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
 eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 30

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et 1,92 g de N-(amino-3 propyl)pyrrolidine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 15 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,25 g de (pyrrolidino-3 propyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A 15 sous forme d'une poudre jaune fondant à 170°C.

Spectre RMN :

0,95 (m, 1H : 5B₂)
 1,95 (m, 7H : -N $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ + 3B₁ + -CH₂-CH₂CH₂N<)
 2,45 (d large, 1H : 5B₁)
 20 2,80 (sous un massif, 6H : -CH₂-N $\begin{array}{c} \text{CH}_2^- \\ | \\ \text{CH}_2^- \end{array}$)
 3,30 (mt, 2H : -NH-CH₂-)
 3,50 (mt, 2H : 3δ₁ + 5ε₂)
 4,90 (m, 1H : 5ε₁)
 7,15-7,40 (m, 1H : =CHNH-)
 25 9,90 (mt, 1H : =CH-NH-)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (pyrrolidino-3 propyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AO), avec :

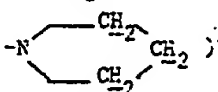
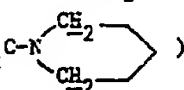
produit AO 0,02 g
 eau distillée 3 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 31

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylamino-5δ pristinamycine I_A et 3,85 g de N-(amino-2 éthyl) pipéridine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (99-1 en volumes)] et concentration à sec des fractions 13 à 17 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,5 g de (pipéridino-2 éthyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 152°C.

10

Spectre RMN :

0,90 (m, 4H : 2γ + 5δ₂)1,60 (mt, 6H : )2,40 (m, 6H : )2,7-3,5 (m sous un massif, 2H : -NH-CH₂-)

15

3,45 (mt, 2H : 3δ₁ + 5ε₂)4,90 (mt, 1H : 5ε₁)

7,15-7,40 (m, 1H : =CHNH-)

9,90 (mt, 1H : =CH-NH-)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (pipéridino-2 éthyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AP), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AP 0,02 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³eau distillée qsp 2 cm³25 EXEMPLE DE REFERENCE 32

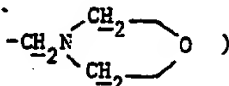
En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,6 g de N-(amino-2 éthyl)morpholine et 1,84 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-

méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 21 à 30 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,8 g de (morpholino-2 éthyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 172°C.

5

Spectre RMN :

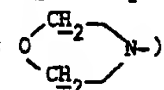
0,95 (m, 1H : 5β₂)

2,50 (m, 7H : 5β₁ + )

3,30 (m, 2H : -NH-CH₂-)

3,50 (m, 2H : 5ε₂ + 3δ₁)

10

3,70 (mt, 4H : )

4,90 (m, 1H : 5ε₁)

7,2-7,4 (m, 1H : =CH-)

9,90 (mt, 1H : =CH-NH-CH₂-)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (morpholino-2 éthyl) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AQ), à l'état de chlorhydrate, avec :

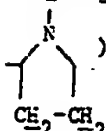
produit AQ 0,02 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
eau distillée qsp 2 cm³

20 EXEMPLE DE REFERENCE 33

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et 3,66 g d'aminométhyl-2 éthyl-1 pyrrolidine et après purification par chromatographie "flash" [éluant :

25 chloroforme-méthanol (99-1 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 14 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,3 g d'(éthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

1,10 (t, 3H : $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)1,60 (m, 4H : )1,95 (m, 1H : $=\text{CH}-\text{NE}-$)2,8-3,6 (m, 4H : $-\text{CH}_2\text{N}^{\text{<}} + -\text{CH}_2\text{NH}-$)7,15-7,40 (m, 1H : $=\text{CHNH}-$)

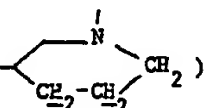
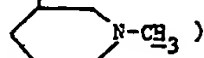
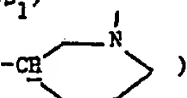
On obtient une solution aqueuse à 1 % d'(éthyl-1
pyrrolidiny-2) méthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A
(produit AR), à l'état de chlorhydrate, avec :

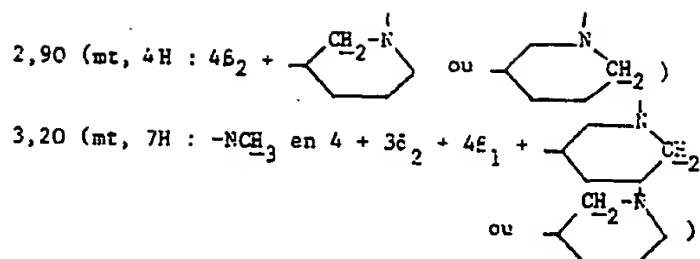
10 produit AR 0,02 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 34

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
15 de référence 22, mais à partir de 2,77 g de diméthylaminométhylène-5δ
pristinamycine I_A et 3,4 g d' amino-3 méthyl-1 pipéridine et après
purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions
7 à 16 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,8 g
20 de (méthyl-1 pipéridyl-3) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous
forme d'une poudre beige fondant à 177°C.

Spectre RMN :

0,90 (mt, 4H : 2γ + 5β₂)1,5-2,10 (mt, 7H : 2β₁ + 2β₂ + 3γ₁ + )25 2,30 (s, 3H : )2,45 (d, 1H : 5β₁)2,65 (mt, 1H : )



7,15-7,40 (m, 1H : $-CHNH-$)

7,80 (mt, 1H : $1'H_6$)

9,90 (mt, 1H : $=CH-NH-$)

11,60 (s large, 1H : OH)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (méthyl-1
pipéridyl-3) aminométhylène-5 δ pristinamycine I_A (produit AS), à
l'état de chlorhydrate, avec :

10 produit AS 0,02 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
eau distillée qsp 2 cm³

L'amino-3 méthyl-1 pipéridine peut être préparée selon

la méthode décrite par L.M. WERBEL, A. CURRY, E.F. ELSLAGER,

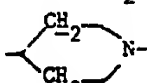
15 C. HESS, J. Heterocyclic Chem. 10, 363 (1973).

EXEMPLE DE REFERENCE 35

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
de référence 22, mais à partir de 13,8 g de diméthylaminométhylène-5 δ
pristinamycine I_A et 3,4 g d'amino-4 méthyl-1 pipéridine et après
20 purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
méthanol (92,5-7,5 en volumes)] et concentration à sec des fractions
15 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 4,0 g
de (méthyl-1 pipéridyl-4) aminométhylène-5 δ pristinamycine I_A sous
forme d'une poudre jaune fondant à 208°C.

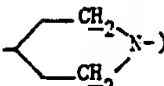
25 Spectre RMN :


0,40 (m, 4H : 2γ + $2\beta_2$)

2,0 (m, 4H : )

2,35 (s, 3H : $>N-CH_3$)

2,45 (d, 1H : $5B_1$)

2,90 ()

3,20 (sous un massif, 1H : $-CH-$ )

5 3,50 (d, 1H : $5E_2$)

4,85 (sous un massif, 1H : $5E_1$)

6,65 (d, 1H : $=CHNH-$)

9,70 (dd, 1H x 0,25 : $=CH-NH-$ 1er isomère)

10,03 (dd, 1H x 0,85 : $=CH-NH-$ 2ème isomère)

10 On obtient une solution aqueuse à 10 % de (méthyl-1
pipéridyl-4) aminométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AT),
à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AT 0,03 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³

15 eau distillée qsp 0,3 cm³


L' amino-4 méthyl-1 pipéridine peut être préparée par la
méthode décrite par E.F. ELSLAGER, L.M. WERBEL, A. CURRY, N. HEADEN,
J. JOHNSON, J. Med. Chem. 17, 99 (1974).

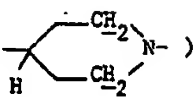
EXEMPLE DE REFERENCE 36

20 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
de référence 22, mais à partir de 0,8 g de diméthylaminométhylène-5δ
virginiamycine S et 1,02 g d' amino-4 méthyl-1 pipéridine et après
purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions
25 3 à 7 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,3 g
de (méthyl-1 pipéridyl-4) aminométhylène-5δ virginiamycine S sous
forme d'une poudre beige fondant vers 195°C.

Spectre RMN :

0,9 (m, 4H : $2\gamma + 5B_2$)

2,30 (s, 3H : )

2,80 à 3,30 (m, 5H : )

3,55 (dd, 1H : $5\epsilon_2$)

4,90 (m, 1H : $5\epsilon_1$)

5 7,10 à 7,40 (m : aromatiques + $=\underline{\text{CH}}-\text{NH}-$)

7,70 (dd, 1H : $1'\text{H}_6$)

10,1 (m, 1H : $=\text{CH}-\underline{\text{NH}}-$)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de (méthyl-1
pipéridyl-4) aminométhylène-56 virginiamycine S (produit AU), à
10 l'état de chlorhydrate, avec :

produit AU 0,1 g

acide chlorhydrique 0,1N 1,05 cm³

eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 37

15 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
de référence 22, mais à partir de 2,76 g de diméthylaminométhylène-56
pristinamycine I_A et 2,15 g d'(amino-2 éthyl)-1 méthyl-4 pipérazine
et après purification par chromatographie "flash" [éluant :
chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des
20 fractions 10 à 16 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on
obtient 0,9 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] aminométhylène-56
pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à 150°C.

Spectre RMN :

1,00 (m, 1H : $5\beta_2$)

25 2,30 (s, 3H : $\text{N}-\text{CH}_3$)

2,50 (m, 9H : $-\text{CH}_2-$ pipérazine + $5\beta_1$)

2,90 (sous un massif : $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}<$)

3,30 (m, 2H : $-\text{NE}-\underline{\text{CH}_2}-$)

3,50 (m, 2H : $5\epsilon_2$ + $3\delta_1$)

30 4,90 (m, 1H : $5\epsilon_1$)

7,15-7,40 (m, 1H : =CHNH-)

9,90 (m, 1H : =CH-NH-)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de [(méthyl-4
pipérazinyl-1)-2 éthy] aminométhylène-5δ pristinamycine I_A
5 (produit AV), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AV 15 mg

acide chlorhydrique 0,1N 0,15 cm³

L'(amino-2 éthy)-1 méthyl-4 pipérazine peut être
préparée de la manière suivante :

10 A une solution de 10,0 g de bromhydrate de bromo-2 éthy-
amine dans 60 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 9,75 g de N-méthyl-
pipérazine. La solution obtenue est agitée pendant 16 heures à une
température voisine de 20°C puis l'éthanol est éliminé sous
pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu huileux est repris
15 par 50 cm³ de chloroforme ; le mélange obtenu est agité avec 20 cm³
d'une solution aqueuse de soude 10N. La phase aqueuse est extraite
3 fois avec 150 cm³ au total de chloroforme. Les phases organiques
sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et
concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu
20 est distillé sous pression réduite (2,7 kPa) ; on obtient ainsi
4,5 g d'(amino-2 éthy)-1 méthyl-4 pipérazine sous forme d'une
huile jaune [PE (2,7 kPa) = 118-119°C].

EXEMPLE DE REFERENCE 38

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
25 de référence 22, mais à partir de 4,0 g de diméthylaminométhylène-5δ
pristinamycine I_A et de 0,55 g d'histamine et après purification
par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5
en volumes)] et concentration à sec des fractions 25 à 50 sous
pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,04 g d'[(imidazo-
30 pyl-4)-2 éthy] aminométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme
d'une poudre jaune fondant à 138°C.

Spectre RMN :

- 0,90 (m, 4H : $2\gamma + 5\epsilon_2$)
 2,40 (d large, 1H : $5\delta_1$)
 2,90 (sous un massif, m, 1H : $5\epsilon_1$)
 5 3,50 (d, 4H : $5\epsilon_2 + 3\delta_1 + \text{--NH--CH}_2\text{--}$)
 4,80 (sous un massif, 1H : $5\epsilon_1$)
 6,65 (m, 2H : $H_5 + >\text{NH}$ histamine)
 7,50 (s, 1H, H en 2 de l'histamine)
 entre 7,15 et 7,40 (m, 1H : $=\text{CHNE--}$)
 10 9,65 (m, 1H x 0,15 : $=\text{CH--NH--}$ 2ème isomère)
 9,95 (m, 1H x 0,85 : $=\text{CH--NH--}$ 1er isomère)
 On obtient une solution aqueuse à 10 % d'[(imidazolyl-4)-2-éthylaminométhylène]-56 pristinamycine I_A (produit AW), à l'état de chlorhydrate, avec :
- 15 produit AW 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N qsp 1 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 39

- A une solution de 1,84 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A dans 40 cm³ d'acide acétique, on ajoute 2,1 g
 20 de diméthylamino-2 éthanethiol. La solution obtenue est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis est versée lentement dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; le mélange obtenu est extrait 3 fois par 400 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies,
 25 séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (96-4 en volumes)] ; les fractions 5 et 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 0,6 g
 30 de (diméthylamino-2 éthyl) thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 150°C.

Spectre RMN :

- 0,68 (dd, 1H : $5\beta_2$)
 2,32 (s, 6H x 0,85 : $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 1er isomère)
 2,35 (s, 6H x 0,15 : $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2ème isomère)
 5 2,45 (d, 1H : $5\beta_1$)
 2,65 (mt, 2H : $-\text{SCH}_2-$)
 3,05 (t, 2H : $-\text{CH}_2\text{N}(<)$)
 3,43 (dd, 1H : $5\alpha_2$)
 5,15 (dans un massif : $5\alpha_1$)
 10 7,60 (s large, 1H : $=\text{CHS}-$)
 7,83 (mt, 1H : $1'\text{H}_6$ deux isomères)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-2 éthyl) thiométhylène-5 β pristinamycine I_A (produit AX), à l'état de chlorhydrate, avec :

- 15 produit AX 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 1 cm³
 eau distillée qsp 10 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 40

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
 20 de référence 39, mais à partir de 3,68 g de pristinamycine I_A et
 8,5 g de diéthylamino-2 éthanethiol et après purification par
 chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (96-4
 en volumes)] et concentration à sec des fractions 13 à 20 sous
 pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,85 g de (diéthyl-
 25 amino-2 éthyl) thiométhylène-5 β pristinamycine I_A sous forme d'une
 poudre beige fondant vers 192°C.

Spectre RMN :

- 0,65 (dd, 1H : $5\beta_2$)
 1,05 (t, 6H : $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
 30 2,42 (d, 1H : $5\beta_1$)
 2,60 (q, 4H : $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
 3,42 (dd, 1H : $5\alpha_2$)

5,10 (sous un massif, 1H : 5c₁).

7,58 (s large, 1H : =CH-S-)

7,82 (dd, 1H x 0,95 : 1'H₆ 1er isomère)

7,98 (dd, 1H x 0,05 : 1'H₆ 2ème isomère)

5 On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diéthylamino-2 éthyl) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AY), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AY 0,04 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,4 cm³

10 eau distillée qsp 4 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 41

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 3 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et 0,4 g de diméthylamino-3 propanethiol et
15 après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92,5-7,5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 17 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,85 g de (diméthylamino-3 propyl) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 170°C.

20 Spectre RMN :

0,70 (dd, 1H : 5B₂)

1,90 (m, 2H : -S-CH₂CH₂CH₂N<)

2,20 (s, 6H : -N(CH₃)₂)

2,40 (d, 1H : 5B₁)

25 2,90 (m, 2H : -CH₂-N<)

3,45 (dd, 1H : 5c₂)

7,65 (s large, 1H : =CH-S-)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-3 propyl) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AZ), à l'état
30 de chlorhydrate, avec :

produit AZ 0,03 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³

eau distillée qsp 3 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 42

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 1,8 g de diméthylaminométhylène-5δ virginiamycine S et 0,48 g de diméthylamino-3 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 5 à 14 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,7 g de (diméthylamino-3 propyl) thiométhylène-5δ virginiamycine S sous forme d'une poudre beige fondant vers 140°C.

- 10 Spectre RMN :
 0,50 (dd, 1H : 5B₂)
 2 (m, 2H : -SCH₂-CH₂-CH₂N<)
 2,35 (s, 6H : -S(CH₂)₃N(CH₃)₂)
 2,60 (t, 2H : -SCH₂-CH₂CH₂-N<)
 15 3 (t, 2H : -SCH₂CH₂CH₂N<)
 3,35 (dd, 1H : 5ε₂)
 4,90 (dd, 1H : 5ε₁)
 5,20 (m, 1H : 5α)
 7,60 (s large, 1H : =CH-S-)
 20 7,80 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diméthylamino-3 propyl) thiométhylène-5δ virginiamycine S (produit AAA), à l'état de chlorhydrate, avec :

- produit AAA 0,1 g
 25 acide chlorhydrique 0,2N 0,52 cm³
 eau distillée qsp 1 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 43

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4 g de diméthylaminométhylène-5δ
 30 pristinamycine I_A et 0,7 g de diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (94-6 en volumes)] et concentration à sec sous

pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,96 g de (diméthylamino-3 méthyl-2 propyl) thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant à 234°C.

Spectre RMN :

- 5 0,65 (dd, 1H : 5 β ₂)
 1,05 (d, 3H : -CHCH₃)
 2,25 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 2,40 (d, 1H : 5 β ₁)
 3,15 et 2,90 (système ABX, 2H : -CH₂N<)
 10 3,45 (d large, 2H : 5 ϵ)
 7,75 (dd, 1H x 0,80 : 1'H₆ 1er isomère)
 7,95 (dd, 1H x 0,20 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-3 méthyl-2 propyl) thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A (produit AAB),
 15 à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAB 0,03 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
 eau distillée qsp 3 cm³

Le diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol peut être préparé
 20 de la manière suivante :

A une solution de 5,33 g de N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine dans 50 cm³ de méthanol anhydre, on ajoute 0,026 g de sodium. Le mélange obtenu est chauffé au reflux pendant 7 heures puis le méthanol est éliminé sous pression réduite (2,7 kPa)
 25 à 50°C. Le résidu est distillé sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 0,9 g de diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol sous forme d'une huile jaune distillant à 56°C sous 2,7 kPa.

La N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine peut être préparée de la manière suivante :

30 A une solution de 29,5 g de N,N-diméthyl chloro-1 méthyl-2 propylamine dans 120 cm³ d'isopropanol, on ajoute 15,7 cm³ d'acide thiolacétique. Le mélange obtenu est chauffé au reflux pendant 48 heures, puis l'isopropanol est éliminé sous pression réduite

(2,7 kPa) à 60°C. Le résidu obtenu est traité par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec 600 cm³ au total d'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 5,57 g de N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine sous forme d'une huile rouge.

La N,N-diméthyl chloro-1 méthyl-2 propylamine peut être préparée selon la méthode décrite par J.P. BOURQUIN et coll., *Helv. Chim. Acta*, 41, 1072 (1958).

EXEMPLE DE REFERENCE 44

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4 g de pristinamycine I_A et 1,14 g de diméthylamino-2 méthyl-2 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92-8 en volumes)] et concentration à sec des fractions 12 à 30 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,4 g de (diméthylamino-2 méthyl-2 propyl)thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 200°C.

Spectre RMN :

- 0,55 (dd, 1H x 0,20 : 5β₂ 2ème isomère)
- 0,68 (dd, 1H x 0,80 : 5β₂ 1er isomère)
- 1,15 (s, 6H : -C(CH₃)₂-)
- 2,30 (s, 6H x 0,80 : -N(CH₃)₂ 1er isomère)
- 2,42 (s, 6H x 0,20 : -N(CH₃)₂ 2ème isomère)
- 2,40 (d, 1H : 5β₁)
- 2,80 (sous un massif : -S-CH₂-)
- 3,42 (dd, 1H : 5α₂)
- 7,55 (s large, 1H : =CH-S)
- 7,80 (dd, 1H x 0,80 : 1'H₆ 1er isomère)
- 7,98 (dd, 1H x 0,20 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-2 méthyl-2 propyl) thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A (produit AAC), à l'état de chlorhydrate, avec :

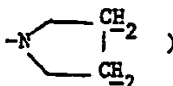
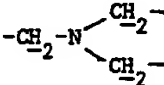
- 5 produit AAC 0,03 mg
 acide chlorhydrique 0,3 ml
 eau distillée qsp 3 ml

Le diméthylamino-2 méthyl-2 propanethiol peut être préparé selon la méthode décrite par H.R. SNYDER, J.M. STEWART, J.B. ZIEGLER, J. Am. Chem. Soc., 69, 2672 (1947).

10 EXEMPLE DE REFERENCE 45

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4 g de diméthylaminométhylène-5 δ pristinamycine I_A et 1,1 g de (pyrrolidinyl-1)-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
 15 méthanol (96-4 en volumes)] et concentration à sec des fractions 9 à 15 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,3 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 180°C.

Spectre RMN :

- 20 0,65 (dd, 1H : 5B₂)
 1,25 (m, 4H : )
 2,45 (d, 1H : 5B₁)
 2,75 et 2,90 (m, 8H : ] et -SCH₂-)
 3,43 (dd, 2H : 5c)
 25 7,60 (s large, 1H : =CH-S-)
 7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A (produit AAD), à l'état de chlorhydrate, avec :

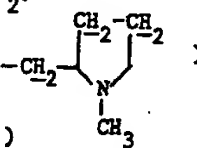
- 30 produit AAD 0,03 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 ml
 eau distillée qsp 3 ml

Le (pyrrolidinyl-1)-2 éthanethiol peut être préparé selon la méthode décrite par J.W. HAEFFELE, R.W. BROGE, Proc. Sci. Toilet Goods Assoc. 32, 52 (1959) [Chem. Abstr. 54, 17234e (1960)].

EXEMPLE DE REFERENCE 46

- 5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4 g de diméthylaminométhylène-5 δ pristinamycine I_A et 1,74 g de (méthyl-1 pyrrolidinyl-2)-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92-8 en volumes)] et concentration
10 à sec des fractions 12 à 22 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,33 g de [(méthyl-1 pyrrolidinyl-2)-2 éthyl] thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 215°C.

Spectre RMN :

- 15 0,65 (dd, 1H : 5B₂)
1,4-2,3 (m, 6H : )
2,40 (d, 1H : 5B₁)
2,48 (s, 3H : >N-CH₃ pyrrolidine)
3,40 (dd, 1H : 5c₂)
20 7,50 (s large, 1H : =CH-)
7,80 (dd, 1H x 0,85 : 1'H₆ 1er isomère)
8,00 (dd, 1H x 0,15 : 1'H₆ 2ème isomère)

- On obtient une solution aqueuse à 0,6 % de [(méthyl-1 pyrrolidinyl-2)-2 éthyl] thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A
25 (produit AAE), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAE 0,03 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
eau distillée qsp 5 cm³

- Le méthyl-1 (pyrrolidinyl-2)-2 éthanethiol peut être
30 préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 43 pour préparer le diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol, mais à partir de 15,7 g d'(acétylthio-2 éthyl)-2 méthyl-1 pyrrolidine et

0,07 g de sodium. On obtient ainsi 12,2 g de produit sous forme d'une huile rouge.

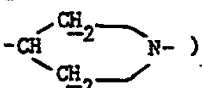
L'(acétylthio-2 éthyl)-2 méthyl-1 pyrrolidine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 43 pour préparer la N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine mais à partir de 12,7 g de (chloro-2 éthyl)-2 méthyl-1 pyrrolidine et 6,8 cm³ d'acide thiolacétique. On obtient ainsi 15,7 g de produit sous forme d'une huile rouge.

EXEMPLE DE REFERENCE 47

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 3,0 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 0,48 g de mercapto-4 méthyl-1 pipéridine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (99-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 15 à 19 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,2 g de (méthyl-1 pipéridyl-4) thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 170°C.

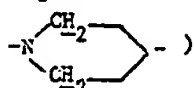
Spectre RMN :

0,68 (dd, 1H : 5B₂)

2,0-2,2 (m, 4H : )

2,30 (s, 3H : >N-CH₃)

2,45 (d, 1H : 5B₁)

2,85 (m, 4H : )

3,05 (mt, 1H : -S-CH-)

3,40 (dd, 1H : 5E₂)

5,15 (d, 1H : 5E₁)

7,67 (s large, 1H : =CH-S-)

7,85 (dd, 1H x 0,85 : 1'H₆ 1er isomère)

8,0 (dd, 1H x 0,15 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (méthyl-1 pipéridyl-4) thiométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AAF), à

l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAF 0,05 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,5 cm³
eau distillée qsp 5 cm³

5 La mercapto-4 méthyl-1 pipéridine peut être préparée
selon la méthode décrite par H. BARRER et R.E. LYLE, J. Org. Chem.
27, 641 (1962).

EXEMPLE DE REFERENCE 48

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple
10 de référence 39, mais à partir de 4 g de diméthylaminométhylène-5δ
pristinamycine I_A et 0,8 g d'éthyl-1 mercapto-3 pipéridine et
après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
méthanol (92-8 en volumes)] et concentration à sec des fractions
6 à 9 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g
15 d'(éthyl-1 pipéridyl-3) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A fondant
vers 175°C.

Spectre FMN :

0,70 (s large, 1H : 5H₂)

1,20 (t, 3H : -CH₂CH₃)

20 2,45 (d large, 1H : 5H₁)

2,90 (m, 6H : -CH₂N⁺(CH₂)₂CH₂-)

7,50 (s large, 1H : =CH-S-)

7,80 (dd, 1H x 0,80: 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (dd, 1H x 0,20: 1'H₆ 2ème isomère)

25 On obtient une solution aqueuse à 1 % d'(éthyl-1
pipéridyl-3) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AAG), à
l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAG 0,03 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
30 eau distillée qsp 3 cm³

L'éthyl-1 mercapto-3 pipéridine peut être préparée selon
la méthode décrite par J.H. BIEL et coll., J. Am. Chem.Soc. 77,
2250 (1955).

EXEMPLE DE REFERENCE 49

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 3,0 g de diméthylaminométhylène-5δ pristinamycine I_A et 0,55 g de N-(mercapto-2 éthyl) N,N',N'-triméthyléthylènediamine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 17 à 24 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,0 g de [(diméthylamino-2 éthyl) méthylamino-2 éthyl] thiométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

- 0,68 (dd, 1H : 5β₂)
- 2,30 (s, 3H : -NCH₃)
- 2,40 (d, 1H : 5β₁)
- 2,4-3,1 (m, 8H : -S(CH₂)₂N-(CH₂)₂N<)
- 3,40 (dd, 1H : 5ε₂)
- 5,10 (sous un massif, 1H : 5ε₁)
- 7,58 (s large, 1H : =CH-S-)
- 7,80 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de [(diméthylamino-2 éthyl) méthylamino-2 éthyl] thiométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AAH), avec :

produit AAH 0,03 g
eau distillée qsp 3 cm³

La N-(mercapto-2 éthyl) N,N',N'-triméthyléthylènediamine peut être préparée de la manière suivante : on ajoute 5,0 g de carbonate d'éthyle et de mercapto-2 éthyle à une solution de 10,2 g de N,N',N'-triméthyléthylènediamine dans 40 cm³ de toluène portée au reflux. Après 5 heures à reflux, le toluène est éliminé sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C et le résidu distillé à cette pression. On obtient la N-(mercapto-2 éthyl) N,N',N'-triméthyléthylènediamine sous forme d'un liquide jaune distillant à 105°C sous 2,7 kPa.

Le carbonate d'éthyle et de mercapto-2 éthyle peut être préparé selon la méthode décrite par D.D. REYNOLDS, D.L. FIELDS, D.L. JOHNSON, J. Org. Chem., 26, 5125 (1961).

EXEMPLE DE REFERENCE 50

- 5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 2 g de bis(diméthylamino)-1,3 propanethiol-2 et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92-8 en volumes)] et concentration à sec des
- 10 fractions 32 à 56 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,6 g de [bis(diméthylamino)-1,3 propyl-2] thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 190°C.

Spectre RMN :

- 0,55 (dd, 1H x 0,80 : 58₂ 2ème isomère)
- 15 0,67 (dd, 1H x 0,20 : 58₂ 1er isomère)
- 2,30 (m, 6H : -N(CH₃)₂)
- 2,8-3,2 (m, 4H : -S-CH(CH₂N<)₂)
- 7,62 (m, 1H : =CH-S-)
- 7,80 (dd, 1H x 0,80 : 1'H₆ 1er isomère)
- 20 7,98 (dd, 1H x 0,20 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de [bis(diméthylamino)-1,3 propyl-2] thiométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AAI), à l'état de chlorhydrate, avec :

- produit AAI 0,03 g
- 25 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
- eau distillée qsp 3 cm³

- Le bis(diméthylamino)-1,3 propanethiol-2 peut être préparé en opérant d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple de référence 43 pour préparer le diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol, mais à
- 30 partir de 17,0 g d'acétylthio-2 bis(diméthylamino)-1,3 propane et 0,07 g de sodium. On obtient 12,7 g de bis(diméthylamino)-1,3 propanethiol-2 sous forme d'une huile incolore distillant vers 100°C sous 2,7 kPa.

L'acétylthio-2 bis(diméthylamino)-1,3 propane peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple de référence 43 pour préparer la N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine, mais à partir de 51,3 g de chloro-2 bis(diméthylamino)-1,3 propane et 25,9 g d'acide thiolacétique. On obtient ainsi 17,8 g de produit sous forme d'une huile jaune distillant vers 130°C sous 2,7 kPa.

Le chloro-2 (bis diméthylamino)-1,3 propane peut être préparé selon la méthode décrite par N.K. KOCHETKOV, L.A. VOROTNIKOVA Zhur. Obshchei. Kim. 29, 532 (1959) [Chem. Astr. 54, 350i (1960)].

10 EXEMPLE DE REFERENCE 51

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 3,0 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 0,58 g de (mercapto-2 éthyl)-1 méthyl-4 pipérazine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (87,5-12,5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 16 à 30 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,6 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 170°C.

20

Spectre RMN :

0,56 (dd, 1H x 0,20: 5B₂ 1er isomère)0,68 (dd, 1H x 0,80: 5B₂ 2ème isomère)2,40 (s, 3H : >NCH₃)2,5-3 (m, 12H : -S(CH₂)₂N< + tous les -CH₂- de pipérazine)

25

3,42 (dd, 1H : 5ε₂)5,12 (d large : 5ε₁)

7,60 (s large, 1H : =CHS-)

7,80 (dd, 1H : 1'H₆, mélange des 2 isomères)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de [(méthyl-4

30 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhylène-56 pristinamycine I_A

(produit AAJ), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAJ 0,05 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,5 cm³eau distillée qsp 5 cm³

La (mercapto-2 éthyl)-1 méthyl-4 pipérazine peut être préparée selon la méthode décrite par D.D. REYNOLDS et coll., J. Org. Chem. 26, 5125 (1961).

EXEMPLE DE REFERENCE 52

5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4,0 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 1,5 g de (mercapto-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 24 à 41 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,06 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 190°C.

Spectre RMN :

- 15 0,68 (dd, 1H : 5S₂)
 1,90 (mt, 2H : -CH₂-CH₂CH₂N<)
 2,40 (s, 3H : >NCH₃)
 2,3 à 2,8 (m, 8H : -S-CH₂- + -CH₂-N-
CN1CCN(CC1)CCSCC)
 3,45 (m, 1H : 5C₂)
 20 7,64 (s large, 1H x 0,80: =CH-S- 1er isomère)
 7,70 (s large, 1H x 0,20: =CH-S- 2ème isomère)
 7,80 (dd, 1H x 0,80: 1'H₆ 1er isomère)
 7,98 (dd, 1H x 0,20: 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] thiométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AAK), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAK 0,05 g
 acide chlorhydrique 0,1N qsp 0,5 ml

La (mercapto-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple de référence 43. pour préparer le diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol, mais à partir de 109 g d'(acétylthio-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine et 0,46 g de sodium. On obtient 64,8 g de (mercapto-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine sous forme d'une huile jaune distillant à 133°C sous 0,13 kPa.

L'(acétylthio-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple de/43 ^{référence} pour préparer la N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine, mais à partir de 138 g de (chloro-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine et 68,5 g d'acide thiolacétique. On obtient ainsi 109 g d'(acétylthio-3 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine sous forme d'une huile jaune distillant vers 160°C sous 0,13 kPa.

EXEMPLE DE REFERENCE 53

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 4,0 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 1,3 g d'iodure de mercapto-3 méthyl-2 propylammonium et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (80-20 en volumes)] et concentration à sec des fractions 12 à 22 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,05 g d'iodure de (méthyl-2 triméthylammonio-3 propyl) aminométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre ocre fondant vers 150°C.

Spectre de RMN :

- 1,05 - 1,35 (m, 8H : 1γ + 3γ₂ + 3β + -CH-CH₃)
 2,40 (m, 2H : 5β₁ + -CH-CH₃)
 2,90 (mt, 3H : 4β₂ + -S-CH₂-)
 3,20 (mt, 7H : 4NCH₃ + 4β₁ + 3δ₁ + -CH₂N(CH₃)₃)
 3,40 (mt, 9H : -N[⊕](CH₃)₃)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (méthyl-2 triméthylammonio-3 propyl) aminométhylène-56 pristinamycine I_A iodure, (produit AAL), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AAL 0,02 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,2 cm³
 eau distillée qsp 2 cm³

L'iodure de mercapto-3 méthyl-2 propylammonium peut être préparé de la manière suivante : on ajoute 0,024 g de méthylate de sodium à une solution de 3,6 g d'iodure d'acétylthio-3 méthyl-2 propylammonium dans 18 cm³ de méthanol à une température voisine de 20°C. Le mélange obtenu est porté au reflux pendant 1 heure puis

laissé à température ambiante pendant 16 heures. Le méthanol est éliminé sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. Le résidu est agité pendant 1 heure avec 35 cm³ d'isopropanol et la suspension blanche est filtrée puis séchée. On obtient ainsi 3,1 g d'iodure de mercapto-3 méthyl-2 propylammonium sous forme d'une poudre beige fondant à 120°C.

L'iodure d'acétylthio-3 méthyl-2 propylammonium peut être préparé de la manière suivante : on ajoute 1,4 cm³ d'iodure de méthyle à une solution de 3,5 g de N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine dans 35 cm³ d'acétonitrile ; après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le précipité est filtré puis séché. On obtient ainsi 3,8 g d'iodure d'acétylthio-3 méthyl-2 propylammonium sous forme d'une poudre blanche fondant à 181°C.

EXEMPLE DE REFERENCE 54

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 39, mais à partir de 1,84 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A et 3,28 g de sel de sodium de l'acide mercapto-2 éthanesulfonique et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 6 à 14 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,8 g d'(hydroxysulfonyl-2 éthyl) thiométhylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à une température supérieure à 280°C.

Le spectre infra-rouge comporte les bandes caractéristiques des pristinamycines : 1745, 1680, 1650, 1525, 815, 740 et 705 cm⁻¹, plus les bandes caractéristiques du groupe -SO₃H [1200 cm⁻¹ (large) et 1050 cm⁻¹].

On obtient une solution aqueuse à 5 % d'(hydroxysulfonyl-2 éthyl) thiométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AAM), avec :

produit AAM	0,1 g
eau distillée	qsp 2 cm ³

EXEMPLE DE REFERENCE 55

A une solution de 0,87 g de (mercapto-2 propyl)-1 méthyl-4
 pipérazine dans 50 cm³ d'éthanol additionnée de 0,34 g d'éthylate
 de sodium, on ajoute une solution de 5,2 g de (méthyl-4 phényl)
 5 sulfonyloxyméthylène-5 δ pristinamycine I_A dans 50 cm³ de chlorure
 de méthylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à
 une température voisine de 20°C puis dilué avec 500 cm³ de chlorure
 de méthylène et 100 cm³ d'eau distillée. Après agitation, la phase
 aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ de chlorure de méthylène au
 10 total. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate
 de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite
 (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash"
 [éluant : chloroforme-méthanol (97,5-2,5 en volumes)]. Les fractions
 33 à 80 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite
 15 (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 1,25 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-3
 propyl-2] thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A sous forme d'une
 poudre beige fondant vers 195°C.

Spectre RMN :

0,70 (dd, 1H : 5 β ₂)
 20 1,25 (d, 3H : -CH-CH₃)
 2,30 (s, 3H : >N-CH₃)
 2,50 (m, 10H : -CH₂-N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix}$ -N-CH₃)
 3,40 (dd, 1H : 5 ϵ ₂)
 7,85 (dc large, 1H : 1'H₆)

25 On obtient une solution aqueuse à 10 % de [(méthyl-4
 pipérazinyl-1)-3 propyl-2] thiométhylène-5 δ pristinamycine I_A
 (produit AAN) sous forme de chlorhydrate, avec :

produit AAN 0,03 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³

30 La (mercapto-2 propyl)-1 méthyl-4 pipérazine est préparée
 en chauffant à 100°C pendant 16 heures un mélange de 19 cm³ de


sulfure de propylène et de 29 cm³ de N-méthylpipérazine. On obtient ainsi 32 g d'une huile incolore distillant à 105°C sous 1,3 kPa.

La (méthyl-4 phényl) sulfonyloxyméthylène-56 pristinamycine I_A peut être obtenue de la manière suivante :

- 5 A une solution de 2,7 g d'hydroxyméthylène-56 pristinamycine I_A dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à une température voisine de -30°C, 0,42 cm³ de triéthylamine puis 0,57 g de chlorure de l'acide p-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité ensuite pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis
- 10 concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C ; le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (96-4 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions 4 à 6 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,2 g de (méthyl-4 phényl) sulfonyloxyméthylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 265°C.
- 15

Spectre RMN :

0,50 (dd, 1H : 58₂)

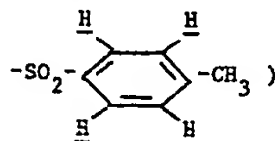
2,35 (s, 3H : -SO₂--CH₃)

3,30 (dd, 1H : 5ε₂)

20 5,25 (d, 1H : 5α)

5,30 (dd, 1H : 5ε₁)

7,35 à 7,90 (système AB + m, 8H : 4δ + 4ε +



7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

- L'hydroxyméthylène-56 pristinamycine I_A peut être
- 25 préparée de la manière suivante :

A 420 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, on ajoute sous agitation 10,6 g de diméthylaminométhylène-56 pristinamycine I_A. La solution obtenue est ensuite agitée pendant

3 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors goutte à goutte 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium de manière à obtenir un pH voisin de 4. Le produit qui précipite est séparé par filtration puis lavé 3 fois par 30 cm³ au total d'eau distillée. Après séchage sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C, on obtient 9,5 g d'hydroxyméthylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige. Ce produit est d'une qualité suffisante pour être utilisé tel quel dans les phases ultérieures. Il peut toutefois être purifié de la manière suivante :

9,5 g d'hydroxyméthylène-5δ pristinamycine I_A brute sont dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle ; la solution obtenue est versée sur 100 g de gel de silice contenus dans une colonne de 2,8 cm de diamètre. On élue d'abord avec 400 cm³ d'acétate d'éthyle et élimine l'éluat correspondant ; on élue ensuite avec 1600 cm³ d'acétate d'éthyle et concentre l'éluat correspondant à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 6,3 g d'hydroxyméthylène-5δ pristinamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 220°C.

20 Spectre RMN :
 0,69 (dd, 1H : 5β₂)
 2,43 (d, 1H : 5β₁)
 3,40 (d, 1H : 5ε₂)
 4,0 à 4,2 (m, 3H : 4α + 5ε₁ + 5α)
 25 8,15 (s, 1H : =CH-OH)
 11,63 (s large, 1H : =CH-OH)

EXEMPLE DE REFERENCE 56

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 55, mais à partir de 5,2 g de (méthyl-4 phényl) sulfonyl-oxyméthylène-5δ pristinamycine I_A, 0,6 g de diméthylamino-1 propane-thiol-2 et 0,34 g d'éthylate de sodium et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en

volumes)] et concentration à sec des fractions 16 à 38 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1 g de (diméthylamino-3 propyl-2) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à 172°C.

- 5 Spectre RMN :
- 0,65 (dd, 1H : 5H₂)
 - 1,10 (d, 3H : -CH-CH₃-)
 - 2,30 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 - 7,60 (s large, 1H : =CH-S-)
 - 10 7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de (diméthylamino-3 propyl-2) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A (produit AAO), à l'état de chlorhydrate, avec :

- produit AAO 0,03 g
- 15 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
- eau distillée qsp 0,6 cm³

Le diméthylamino-1 propanethiol-2 peut être préparé selon la méthode décrite par S.D. TURK et coll., J. Org. Chem. 29, 974 (1964).

20 EXEMPLE DE REFERENCE 57

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 55, mais à partir de 6,3 g de (méthyl-4 phényl) sulfonyloxyméthylène-5δ pristinamycine I_A, de 1,05 g de diéthylamino-5 pentanethiol-2 et 0,408 g d'éthylate de sodium et après purification
- 25 par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (97,5-2,5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 47 à 65 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,32 g de (diéthylamino-5 pentyl-2) thiométhylène-5δ pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 185°C.

- 30 Spectre RMN :
- 0,65 (dd, 1H : 5H₂)
 - 1,20 (t, 6H : -N(CH₂CH₃)₂)

- 1,40 (d, 3H : $-\text{CH}-\text{CH}_3$)
 1,70 (s large, 4H : $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{N} \langle \rangle$)
 2,65 (q, 4H : $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$)
 3,50 (dd, 1H : $5\epsilon_1$)
 5 7,65 (s large, 1H : $=\text{CH}-\text{S}-$)
 7,85 (dd, 1H : $1'\text{H}_6$)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diéthylamino-5 pentyl-2) thiométhylène-58 pristinamycine I_A (produit AAP), sous forme de chlorhydrate, avec :

- 10 produit AAP 0,05 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,5 cm³

Le diéthylamino-5 pentanethiol-2 peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple ^{de référence} 743 pour préparer le diméthylamino-3 méthyl-2 propanethiol, mais à partir de 4,0 g de
 15 N,N-diéthyl acétylthio-4 pentanamine-1 et 0,046 g de sodium. Après purification par chromatographie "flash" [éluant : acétate d'éthyle-méthanol (70-30 en volumes)] et concentration à sec des fractions 16 à 24, on obtient 2,0 g de diéthylamino-5 pentanethiol-2 sous forme d'une huile jaune.

- 20 La N,N-diéthyl acétylthio-4 pentanamine-1 peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple ^{de référence} 743 pour préparer la N,N-diméthyl acétylthio-3 méthyl-2 propylamine, mais à partir de 32 g de N,N-diéthyl chloro-4 pentanamine-1 et 15,2 g d'acide thiolacétique. On obtient ainsi 4,31 g de produit sous
 25 forme d'une huile jaune.

La N,N-diéthylchloro-4 pentanamine-1 peut être préparée selon la méthode décrite par M.S. KHARASH et C.F. FUCHS, brevet US 2 432 905.

EXEMPLE DE REFERENCE 58

- 30 Une solution de 7,6 g de [(méthyl-4 phényl) sulfonyloxy-méthylène]-58 pristinamycine I_A dans 60 cm³ de tétrahydrofuranne est refroidie à une température voisine de -10°C. On y ajoute lentement en maintenant cette température une solution de 0,65 g de diméthylamino-2 éthanol dans 60 cm³ de tétrahydrofuranne
 35 additionnée de 0,35 g d'une dispersion à 50 % d'hydrure de sodium

dans l'huile minérale. A la fin de l'addition on laisse remonter
lentement la température au voisinage de 20°C. Le mélange réaction-
nel est agité pendant 24 heures à cette température puis dilué avec
500 cm³ de chlorure de méthylène et lavé 2 fois avec 50 cm³ d'une
5 solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est
séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec
sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est purifié
par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5
en volumes)]. Les fractions 12 à 17 sont réunies et concentrées à sec
10 sous pression réduite (2,7 kPa) à 25°C. On obtient ainsi 1,5 g de
(diméthylamino-2 éthoxyméthylène)-5δ pristinamycine I_A sous forme
d'une poudre beige fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

	0,65 (dd, 1H : 5ε ₂)
15	2,3 (s, 6H : -N(CH ₃) ₂)
	2,65 (m, 2H : -CH ₂ N<)
	3,42 (dd, 1H : 5ε ₂)
	4,15 (t, 2H : -OCH ₂ -)
	5,15 (d, 1H : 5ε ₁)
20	7,45 (sous les aromatiques, 1H : >C=CH<-)
	7,80 (dd, 1H : 1'H ₆)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-2
éthoxyméthylène)-5δ pristinamycine I_A (produit AAQ), sous forme
de chlorhydrate, avec :

25	produit AAQ	0,03 g
	acide chlorhydrique 0,1N	0,3 cm ³
	eau distillée	qsp 3 cm ³

La présente invention concerne également les médicaments
constitués par un produit de formule générale (I), sous forme libre
30 ou de préférence sous forme de sel d'addition avec un acide
pharmaceutiquement acceptable sous forme d'une association avec des
synergistines connues ou de préférence avec des synergistines de
formule générale (V), l'association pouvant en outre contenir tout

autre produit pharmaceutiquement compatible, inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être utilisés par voie parentérale, rectale ou topique.

Les compositions stériles pour administration parentérale
5 peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants orga-
10 niques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous
15 forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le
20 produit actif des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, pommades, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

25 En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention associées à des synergistines connues ou de préférence à des synergistines de formule générale (V), sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine microbienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement ; pour
30 un adulte, elles sont généralement comprises entre 500 et 2000 mg par jour par voie parentérale particulièrement par voie intra-veineuse en perfusion lente, la dose de synergistine de formule générale (V) étant elle-même comprise entre 500 et 2000 mg par jour.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie
35 qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent des compositions selon l'invention.

Exemple A

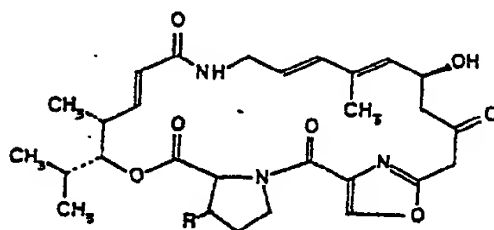
- On prépare, selon la technique habituelle, une solution
- 5 injectable pour perfusion contenant 5 g/l de mélange actif ayant la composition suivante :
- (diéthylamino-2 éthyl)thio-26 pristinamycine II_B 1,65 g
 - (diméthylamino-3 propyl) thiométhyl-56 pristinamycine I_A 3,35 g
 - 10 - solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N 55 cm³
 - eau distillée q.s.p... 1000 cm³

Exemple B

- On prépare une solution injectable pour perfusion contenant 1 g/l de mélange actif ayant la composition suivante :
- 15 - (méthyl-4 pipérazinyl-1)-26 pristinamycine II_B 0,6 g
- (diméthylamino-3 propyl) thiométhyl-56 pristinamycine I_A 0,4 g
 - solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N 49 cm³
 - eau distillée q.s.p, 1000 cm³

REVENDECATIONS

1 - Nouveau dérivé de la pristinamycine II_B, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle R représente :

- soit un radical alcoylthio substitué :

- i) par un radical alcoylamino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent éventuellement former ensemble avec l'atome d'azote auquel elles sont liées un hétérocycle saturé

10 choisi parmi pyrrolidinyle-1, pipéridino, azétidinyle-1, azépinyle-1, morpholino, thiomorpholino et pipérazinyle-1 (éventuellement substitué par un radical alcoyle), ou bien

- ii) par un radical pyrrolidinyle-2 ou 3, pipéridyle-2, 3 ou 4, azétidinyle-2 ou 3 ou azépinyle-2, 3 ou 4,

15 - soit un radical de formule générale :

Het - S -

dans laquelle Het représente un radical pyrrolidinyle-3

pipéridyle-3 ou 4, azétidinyle-3 ou azépinyle-3 ou 4,

- soit un radical dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent

20 éventuellement former ensemble avec l'atome d'azote auquel elles

sont liées un hétérocycle saturé choisi parmi pyrrolidinyle-1,

pipéridino, azétidinyle-1, azépinyle-1, morpholino, thiomorpholino

et pipérazinyle-1 (éventuellement substitué par un radical alcoyle),

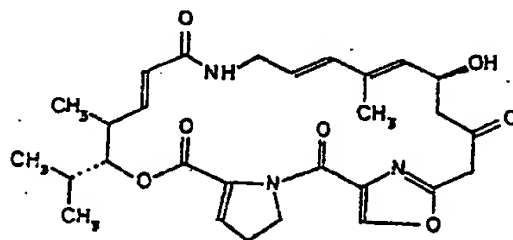
étant entendu que les radicaux alcoyle et portions alcoyle cités

ci-dessus contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

2 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé de la pristinamycine II_A selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale :



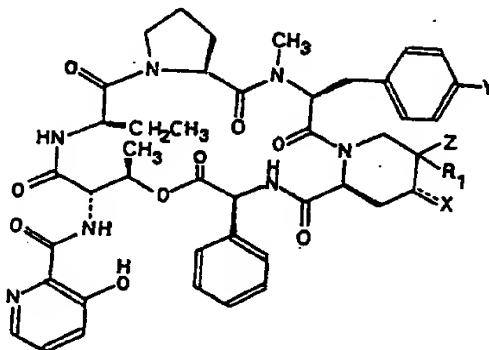
dans laquelle R est défini comme à la revendication 1 sur la pristinamycine II_A de formule :



puis isole le produit obtenu et le transforme éventuellement, en un un sel pharmaceutiquement acceptable.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que, lorsque R représente un radical de formule générale Het-S- défini comme à la revendication 1, la réaction s'effectue en présence d'une amine tertiaire.

4 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1 associé à une synergistine connue ou une synergistine soluble de formule générale :



dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino et

1) ou bien ---- représente une simple liaison, Z et R₁ représentent un atome d'hydrogène et X représente un radical de formule générale :

5



dans laquelle :

- soit R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un radical hydroxy ou alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino,
- 10 ou bien R₃ représente un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être éventuellement substitués, par un radical alcoyle,
- 15 - soit R₂ représente un radical formyle ou alcoylcarbonyle et R₃ représente un radical alcoyle substitué par un radical carboxy, alcoylamino ou dialcoylamino, ou R₃ représente un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être substitués par
- 20 un radical alcoyle,
- soit R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino,
- soit R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils
- 25 sont attachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine et pipérazine éventuellement substitué par un radical alcoyle,
- 2) ou bien ----- représente une double liaison, X représente un atome d'oxygène et Z représente un radical de formule générale :



défini de la manière suivante :
 a) soit R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_3 représente un radical pyroliidinyl-3 thio ou pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical alcyle) ou bien R_4 représente un radical alcylthio substitué par un ou deux radicaux hydroxysulfonyle, alcylamino, dialcylamino ou pipéridino, pyroliidinyl-1, pipéridyl-2, 3 ou 4 et pyroliidinyl-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcyle),
 b) soit R_1 et R_2 forment ensemble une liaison de valence et R_3 représente un radical pyroliidinyl-3 amino, pipéridyl-3 ou 4 oxy, pyroliidinyl-3 amino, pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcyle),
 10 nyl-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcyle),
 15 amino, pyroliidinyl-3 oxy, pipéridyl-3 ou 4 oxy, pyroliidinyl-3 thio, pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou deux radicaux hydroxysulfonyle, alcylamino, dialcylamino, trialcylamino ou imidazoly-4 ou 5 ou par un ou deux cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcyle), morpholino, thiomorpholino, pipéridino, un radical alcyle), morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyroliidinyl-1, pipéridyl-2, 3 ou 4 et pyroliidinyl-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcyle), étant entendu que les radicaux alcyle et portons alcyle se rapportant aux symboles définis ci-dessus contiennent 1 à 5 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, ladite composition pouvant également contenir d'autres adjuvants pharmaceutiquement acceptables.